

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

René PICART

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 22 novembre 1909, à Choisy-au-Bac (Oise)

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
ET CLINIQUE

D'UN PRINCIPE ACTIF CRISTALLISÉ
DU CYNARA SCOLYMUS
(ARTICHAUT CULTIVÉ)

Président : M. Paul CARNOT, Professeur.

LES PRESSES MULTIPLES
PARIS (ASNIÈRES)

—
1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

René PICART

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
né le 22 novembre 1909, à Choisy-au-Bac (Oise)

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
ET CLINIQUE
D'UN PRINCIPE ACTIF CRISTALLISÉ
DU CYNARA SCOLYMUS
(ARTICHAUT CULTIVÉ)

Président : M. Paul CARNOT, Professeur.

LES PRESSES MULTIPLES
PARIS (ASNIÈRES)

1935

LE DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	ROUVIERE.
Physiologie.	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LÉMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.	LENORMANT
Clinique urologique.	TERRIER.
	MARION.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	PROUST.
Clinique thérapeutique médicale.	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique.	Pierre DUVAL.
Clinique de la tuberculose.	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD Henri.	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA.	Pathologie médicale.
CHEVALLIER. .	Pathologie médicale.
DOGNON.	Physique.
FEY.	Urologie.
GALLIARD.	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
de GAUDART d'ALLAINES.	Pathologie chirurg.
GAYET	Physiologie.
GIROUD.	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD.	Pharmacologie.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.
JOANNON.	Hygiène.
LABBE (Henri) .	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy .	Pathologie médicale.
LEMAIRE.	Pathologie expérimentale.
LEVEUF.	Pathologie chirurgicale.
Mlle J. LEVY..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.	Pathologie médicale.
OBERLING. ...	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES.	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE.	Chimie biologique.
SENEQUE.	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN.	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH.	Pathologie chirurgicale.
J. BEZANÇON..	Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAULEY-BERT..	Physiologie.

MM.

LEROUX.	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN. . . .		CADENAT.	
BRULE.		GATELLIER. . .	
CHABROL.		HEITZ-BOYER .	
CHIRAY		MOURE.	
DONZELOT. . . .		QUENU	
DUVOIR.		SCHWARTZ . . .	
LIAN		VELTER.	
PASTEUR- VALLERY-RADOT			
SEZARY.			

ECALLE	Clinique obstétricale.
GUENIOT.	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL . . .	
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE.	Puériculture.
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE,
LE DOCTEUR CHARLES REGERAT.

A MA FEMME

A MON PERE ET A MA MERE,
En témoignage de reconnaissance filiale.

A MA BELLE-MERE.

A MES PARENTS.

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL CARNOT,

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris.
Membre de l'Académie de Médecine.

Nous apprécions tout l'honneur que nous fait M. le Professeur Carnot en acceptant de présider notre thèse.

Qu'il veuille bien nous permettre de lui en exprimer nos respectueux remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. TIXIER

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades.

Hommage de profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN;
MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*);
MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY;
MONSIEUR LE DOCTEUR CHIFOLIAU;
MONSIEUR LE DOCTEUR TREMOLIERES.

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR WIART (1930);
MONSIEUR LE DOCTEUR ROUILLARD (1931);
MONSIEUR LE DOCTEUR BENSAUDE (1931).
MONSIEUR LE DOCTEUR PAISSEAU (1932);
MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE MAY (1933-1934);
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ECALLE (1934-1935).

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAPETTE.

INTRODUCTION

Si nous ouvrons un formulaire de thérapeutique, à la fois moderne et classique comme le formulaire ASTIER, nous ne trouvons nulle part la moindre allusion à l'Artichaut cultivé, ou *Cynara-Scolymus*. Il en est de même pour les plus récents traités de thérapeutique. De telle sorte qu'un esprit mal informé pourrait croire que cette plante et les principes qui en sont extraits sont de nouveaux venus dans les moyens que la nature et la science, l'une aidant l'autre, mettent à notre disposition pour guérir nos malades. Il n'en est rien. Et le court historique que nous consacrerons à l'Artichaut montrera que les médecins des siècles passés, qui connaissaient si bien l'art de guérir par les simples, n'ignoraient rien des grandes ressources que cette composée mettait à leur disposition.

Mais il fut un temps où la phytothérapie n'était plus de mode, et il a fallu, pour qu'elle reprenne droit de cité, qu'elle aille chercher dans les Laboratoires un brevet de science précise. Bien des principes médicamenteux nous sont ainsi revenus dont les anciens ne connaissaient certes, ni le nom, ni les propriétés pharmacodynamiques, mais dont ils avaient noté les effets dans les décoctions, infusions ou macérations des plantes qu'ils employaient.

Depuis quelques années, le CYNARA-SCOLYMUS a pris rang parmi ces thérapeutiques ressuscitées. Les chimistes ont pu en isoler le, ou, plus exactement, les principes actifs, et nous avons pensé qu'il n'était pas sans intérêt de consacrer notre thèse à l'action thérapeutique d'un principe cristallisé injectable isolé, en juillet 1933, par G. EDGARD-ROSA.

Nous devons à Marcel ECK, interne et collaborateur de

■

M. TIXIER, l'idée de ce travail. Nous lui devons bien plus, puisqu'il a obtenu de son Maître qu'il mette à notre disposition, nous faisant une confiance qui nous honore, l'imposante et précieuse documentation, tant clinique qu'expérimentale, qu'ils ont ensemble réunie sur ce sujet. Que l'un et l'autre trouvent ici l'expression de notre immense gratitude.

Nous insistons dès maintenant sur ce fait que nous borne-rons notre travail expérimental et clinique à l'étude de l'action du *Cynara* sur le métabolisme des protéides et des lipides (urée et cholestérine), et que les fonctions hépatiques seront seulement envisagées dans la mesure où elles interviennent dans ce métabolisme (1).

Cela étant, voici le plan que nous nous proposons de suivre :

1° Faire un court exposé de l'histoire médicale du *Cynara-Scolymus* et montrer ainsi l'origine du produit actuellement employé;

2° Donner quelques notions élémentaires de botanique concernant l'Artichaut cultivé et analyser les principaux travaux qui ont eu pour but de préciser la nature du principe actif;

3° Exposer ensuite les travaux expérimentaux auxquels l'Artichaut, et plus spécialement ce principe cristallisé, ont donné lieu, concernant le métabolisme des protéides et des lipides;

4° Voir, dans un chapitre étayé par de nombreuses observations cliniques, ce que, pratiquement, on doit attendre de ce produit; en préciser les indications et la posologie;

5° Etablir, dans un dernier chapitre, un parallélisme entre les faits cliniques et expérimentaux, et résumer les problèmes qu'a fait naître l'emploi de ce médicament concernant le métabolisme des matières grasses et des matières azotées, ainsi que les principales hypothèses qui peuvent actuellement leur servir de solution.

(1) Nous tenons à signaler que, dans toute cette partie expérimentale et clinique, exposée dans les chapitres 3 et 4, le produit employé a toujours été le même, savoir : le principe actif cristallisé injectable isolé par G. EDGARD-ROSA et spécialisé par lui sous le nom de Chophytol.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les propriétés nutritives ou simplement comestibles de l'inflorescence de l'artichaut semblent avoir frappé les anciens davantage que ne l'ont fait les propriétés thérapeutiques des feuilles. Nous n'en voulons pour preuves que les exemples suivants : les Grecs le mangeaient sous le nom de « KYNARA », et il en est fait mention dans « le Banquet des Savants », d'Athénée; RABELAIS en parle comme d'un mets recherché, et RONSARD lui consacre des vers; BRANTOME, et il devait être connaisseur, lui attribue des propriétés « réchauffantes »; LA FRAMBOISIERE, médecin de Louis XIII, écrit que « les artichauts échauffent le sang et incitent nature au combat amoureux de Vénus ».

Mais nous sommes aux environs de 1600, et si LA FRAMBOISIERE (1613) limitait ses observations à la partie comestible de la plante, d'autres médecins : MIZAULD (1578) et plus tard BAUDERON (1672) mettaient en valeur les vertus diurétiques et apéritives de la feuille.

Le XVIII^e siècle confirmera et complétera cette façon de voir.

LEMERY, dans sa pharmacopée (1714) écrit que le chardon de Notre-Dame, ou chardon Marie, ou artichaut sauvage, est « apéritif et incisif, propre pour la pleurésie et l'hydropisie ».

En 1716, DOM NICOLAS-ALEXANDRE donne un avis analogue.

P.-J.-B. CHOMEL, conseiller-médecin ordinaire du roi, rappelle, dans son « Traité des plantes » (1712), l'opinion de

MATHIOLE sur le chardon Marie dont l'action est bonne dans la jaunisse et propre à déboucher les obstructions du foie et du rein.

En 1751, Gaspard BAUHIN écrit que la décoction de la feuille d'artichaut est singulière contre l'hydropisie et la jaunisse et qu'elle provoque l'urine.

Au XIX^e siècle le plus fol empirisme règle toujours l'emploi de l'artichaut, qui voit s'étendre ses indications.

En Angleterre, le docteur CAPEMAS (cité par CAZENAVE) et le docteur COPEMAN (1823), l'emploient contre le rhumatisme.

En Allemagne, on l'oppose à l'hydropisie, au scorbut, aux névralgies, aux fièvres intermittentes, aux rhumatismes, à la goutte et à la jaunisse.

En France, FOURNIER et VAIDY (Dictionnaire des sciences médicales, tome 15) en usent avec succès dans une épidémie de fièvres quotidiennes et tierces; MONTAIN (1838) l'emploie également comme fébrifuge.

Vers cette époque (1840), GUITTEAU, préparateur à la Faculté des Sciences de Poitiers, fit rapporter par CHATIN, à l'Académie de Médecine de cette ville, un travail sur l'extrait des feuilles d'artichaut. La majeure partie de cet extrait est formée par une matière que l'auteur appelle « Cynarine » et qu'il compare à l'aloétine.

Cependant, un rapport de BAILLY n'est pas favorable à l'extrait d'artichaut; TROUSSEAU et PIDOUX se déclarent contre lui, et l'artichaut finira par sombrer dans l'oubli, ne gardant que quelques défenseurs :

LEVRAT-PERROTON, qui publie des observations où il montre l'efficacité du suc d'artichaut dans l'ictère chronique;

DELAFONTAINE (1851), qui emploie la décoction de feuilles d'artichaut dans le traitement de l'ictère;

LANGE et MURRAY, en Angleterre; William LANE (1899), en Amérique.

De cet empirisme sortira pourtant l'étude vraiment expérimentale du principe actif de la feuille d'artichaut. Il suffira pour cela que les résultats obtenus par les médecins du XIX^e siècle viennent à la connaissance d'un esprit curieux.

BREL devait être celui-là. Dans sa remarquable monographie sur l'artichaut, il raconte comment, en 1926, une conversation avec un pharmacien dont le père était médecin aux environs de 1850, et employait couramment la feuille d'artichaut sous forme d'infusion dans les cas d'ictère, lui donna l'idée d'employer lui-même les décoctions de feuilles, puis un extrait hydro-alcoolique de feuilles que lui prépara G. EDGARD-ROSA, à cette époque interne en pharmacie de l'hôpital Necker. Le 12 juin 1929, BREL faisait une communication à la *Société de Thérapeutique de Paris* sur les résultats obtenus par cette médication.

Déjà en 1928, H. LECLERC, dans la *Presse Médicale*, avait signalé ces résultats vraiment intéressants.

Dès lors, l'histoire de la feuille d'artichaut va faire un grand pas dans le chemin des recherches biologiques et cliniques.

L'importance et la valeur de leurs travaux nous obligent à citer au premier rang des expérimentateurs CHABROL et ses collaborateurs. En 1931, à la *Société de Biologie*, MM. CHABROL, CHARONNAT, MAXIMIN et WAITZ ont apporté, à l'étude de l'action cholérétique du *Cynara-Scolymus*, des données nouvelles et importantes.

Leurs expériences confirment que la feuille d'artichaut contient des éléments toniques capables d'agir sur la cellule hépatique.

En 1932, LOEPER, LEMAIRE et DANY placent l'artichaut parmi les cholérétiques qu'ils étudient par la méthode stalagmométrique.

En 1933, TREMOLIERES et ses collaborateurs étudient, dans une très curieuse observation, les variations quantitatives et qualitatives de la réaction biliaire sous l'influence du traitement cynarique chez un homme porteur d'une fistule biliaire.

La même année, MONVILLE consacre une thèse très documentée à l'étude du *Cynara-Scolymus* en thérapeutique.

Mais surtout sont à retenir les travaux entrepris depuis 1933, et actuellement poursuivis, par TIXIER et ses collaborateurs : Stanislas de SEZE, Mlle CHRISTOPHE et surtout Marcel ECK.

Ils ont d'abord étudié l'action d'un extrait administrable par

voie buccale, et montré que ce médicament, dont l'action se traduisait en clinique par un renforcement de toutes les fonctions hépatiques, avec augmentation de la sécrétion biliaire et de la diurèse, était à la fois un tonique hépatique, un cholérétique, un cholalogue et un diurétique.

Mais, fait important, le 5 avril 1933, à la *Société de Thérapeutique*, ils signalent combien ils ont été frappés par l'heureuse influence que possède ce même extrait de feuilles d'artichaut sur la composition du plasma. Ils notent, pour la première fois, que le taux de la Cholestérine sanguine a été abaissé de façon constante et que le taux de l'urée lui-même a été très souvent et heureusement influencé.

Ils ont depuis poursuivi leurs recherches, tant cliniques qu'expérimentales, en utilisant un principe cristallisé injectable, isolé en 1933 par G. EDGARD-ROSA.

C'est l'étude de cette action d'un principe cristallisé injectable, isolé à partir du *Cynara-Scolymus*, qui fait l'objet de notre travail.

CHAPITRE II

L'ARTICHAUT. — SON PRINCIPE ACTIF SON PRINCIPE CRISTALLISÉ

1. L'Artichaut

Il n'entre pas dans le cadre de notre travail de faire l'étude botanique de l'artichaut. Nous nous contenterons de rappeler quelques données élémentaires.

L'artichaut est une composée. Il appartient au groupe des *Tubulliflores*, tribu des *Cinarées*.

Au printemps, l'artichaut cultivé est un petit arbrisseau de 60 à 100 centimètres de hauteur, qui comprend :

- a) Une racine verticale, longue, épaisse et fusiforme;
- b) Une tige droite, cannelée et garnie de quelques rameaux;
- c) Des feuilles d'acanthé, profondément découpées, et qui naissent au collet de la racine;
- d) Une inflorescence en capitule qui est la partie comestible et qui comprend elle-même :

Un « fond », cher aux gourmets, qui est le réceptacle charnu du capitule, ce réceptacle n'étant qu'une dilatation du pédoncule;

Un involucre, constitué par de nombreuses bractées, ces bractées, larges et charnues à la base, se terminant par une pointe épineuse, étant ce qu'on appelle communément « les feuilles », « feuilles » dont la base charnue est justement comestible;

A l'intérieur de cet involucre, reposant sur le réceptacle, se

trouve ce qu'on nomme vulgairement le « foin », « foin » qui est en réalité formé par les fleurs non épanouies.

Nous terminerons cette courte note en signalant deux points importants qui nous donneront sans doute la clef du pouvoir diurétique puissant de cette plante :

1° La teneur de l'artichaut en éléments essentiels, qui est la suivante (d'après DENAIFFE, cité par BREL) :

	Matière sèche en gr.	Azote en gr.	Acide phospho- rique en gr.	Potasse en gr.	Chaux en gr.
Têtes d'artichaut.	20,7	0,2846	0,2445	0,5250	0,1115
Feuilles et tiges...	17	0,2762	0,0636	0,4454	0,2157

2° La quantité imposante de sels de potasse (168 kilos pour un hectare) que l'artichaut prélève dans le sol.

II. Son principe actif

Au XIX^e siècle, les médecins employaient l'artichaut sous les formes suivantes :

Décoction de racines ou de feuilles : à volonté.

Suc exprimé : 30 grs à 100 grs et plus par jour.

Extrait Cynarique : 50 ctgrs à 15 grs par jour.

Teinture alcoolique (une partie dans deux d'alcool, quinze jours de macération) : 8 à 30 grs trois fois par jour.

Au début de son expérimentation, en 1926-1927, BREL employa, lui aussi, la décoction de feuilles; mais il la remplaça bientôt par une extrait hydro-alcoolique de feuilles que lui prépara, comme nous l'avons dit, G. EDGARD-ROSA.

En effet, on admet généralement que la partie active de la plante est représentée par ces grandes feuilles d'acanthé non comestibles.

Cependant CHABROL et ses Collaborateurs ont montré que le principe actif était également contenu dans d'autres parties de la plante, et ils ont expérimenté l'action sur la sécrétion biliaire du chien, des racines, de la tige, des réceptacles, qui se sont montrés actifs, ces derniers beaucoup moins que les feuilles et les racines.

Il est à noter que, parmi les feuilles, ce sont les feuilles adultes qui sont les plus actives.

D'un point de vue pratique, il semblerait *a priori* qu'il faille stabiliser les plantes récoltées pour conserver leur principe actif, et PERROT et GORIS ont mis au point un procédé de stabilisation qui est excellent et qu'il est nécessaire d'employer quand on ne peut pas utiliser les plantes sur place.

En réalité la stabilisation du *Cynara* n'est pas indispensable pour conserver le principe actif et en obtenir une action thérapeutique constante, « à la condition d'opérer sur des plantes sèches qui n'ont pas subi de fermentation » (CHABROL).

L'important est donc d'éviter cette fermentation. Le plus simple est de réaliser l'extraction du suc frais sur le champ de récolte lui-même et de traiter le plus rapidement possible ce suc après en avoir éliminé l'albumine végétale.

Le produit obtenu par G. EDGARD-ROSA et expérimenté en premier par BREL est « un produit brun marron à odeur rappelant un peu celle de la réglisse. C'est un extrait, soit aqueux, soit hydro-alcoolique de la feuille. Il donne avec l'eau une solution limpide en toutes proportions. Sa saveur est très amère et fait songer à l'extrait de gentiane ou de quinquina... ».

*Reste à préciser la nature exacte du principe actif
du CYNARA-SCOLYMUS*

Des discussions sont survenues qui laissent encore ce problème sans solution définitive. Il n'est pas dans notre intention, ni dans nos possibilités, de départager les différents auteurs. Aussi bien nous contenterons-nous d'une étude chronologique et analytique des faits.

La première hypothèse qui fut émise sur ce sujet faisait de ce principe actif un glucoside oxyanthraquinonique, proche voisin de l'aloétine de l'aloès. L'existence d'un principe ainsi défini fut d'abord soutenue par GUITTEAU (1840) qui lui donna, ainsi que nous l'avons vu, le nom de *Cynarine*, puis par G. EDGARD-ROSA lui-même qui, dans « *La Nature* » du 1^{er} novembre 1927 écrit : « Le principe actif de cet extrait semble être la *Cynarine*... ce serait un principe amer, analogue à l'aloétine de l'aloès. » « Nous nous proposons, ajoutait-il, d'en approfondir la nature et les effets d'une façon

plus définie. » Cette opinion prévalut donc pendant plusieurs années.

Mais d'autres auteurs poursuivaient parallèlement leurs recherches et en 1931 CHABROL et ses Collaborateurs font savoir à la *Société de Biologie* qu'ils n'ont jamais obtenu la réaction de BORNTRAEGER — (réaction caractéristique donnant une coloration rouge cerise par addition d'ammoniaque à une dissolution de glucoside oxyanthraquinonique dans la benzine) — sur les extraits d'artichaut qu'ils ont préparés. Ils ajoutent « que la coloration de la bile après injection d'une préparation de *Cynara* n'a jamais été comparable à la teinte rouge foncé que l'on obtient si rapidement chez les chiens soumis à une injection veineuse d'une substance oxyanthraquinonique comme l'*Alizarine* ou la *Bourdainé* ».

G. EDGARD-ROSA était d'ailleurs déjà revenu sur son opinion première et, dans un nouveau travail, infirmait l'hypothèse qu'il avait précédemment soutenue. De fait, le laboratoire et la clinique sont désormais d'accord pour reconnaître l'inexistence de dérivés anthraquinoniques dans l'extrait de feuilles d'artichaut. Chimiquement, cet extrait n'en donne pas la réaction spécifique de BORNTRAEGER et cliniquement elle n'en possède pas l'action purgative — (au contraire, puisque la drogue est légèrement astringente par ses principes tanniques).

En 1929, G. EDGARD-ROSA admet qu'il s'agit de sels organiques de potassium, de calcium, de magnésium et de sodium, auxquels s'ajoutent des principes tanniques, et, à l'état de traces, du fer, du manganèse, du zinc, décelés grâce à l'analyse spectrographique.

C'est à ces sels organiques de potassium et de magnésium qu'il faudrait attribuer les propriétés cholalogues et diurétiques de l'artichaut.

Par de nouvelles expériences, CHABROL et ses Collaborateurs se sont proposé de contrôler cette hypothèse. Pour cela, ils ont injecté « à deux chiens respectivement un gramme d'un même extrait aqueux de feuilles d'artichaut, l'un à l'état frais et l'autre préalablement calciné... l'extrait frais fut parfaitement actif, la sécrétion biliaire s'élevant de deux à dix centimètres cubes par demi-heure; par contre, le résidu minéral ne fit varier le flux biliaire en aucune mesure ».

Malheureusement, une telle expérience ne saurait rien prouver car, s'il s'agit bien de sels organiques, il est évident que la calcination doit en détruire les ions acides et leur enlever toute activité.

Ajoutons que MM. CHABROL, CHARONNAT, MAXIMIN et WAITZ, poussant plus loin leurs recherches, ont essayé de dissocier le principe actif et les constituants indifférents de l'artichaut en ayant recours à la précipitation par l'acétate neutre de plomb. Ils ont conclu de ces dernières expériences que le principe actif de l'artichaut était « une substance à caractère acide susceptible de donner avec le plomb un sel insoluble ». Quant à sa nature intime, ils déduisent de leurs recherches antérieures que ce principe « figure parmi les composés cycliques à fonction phénol dont l'action cholérétique est consacrée par de multiples expériences et qui sont largement répandus dans le règne végétal ».

Cette hypothèse rejoint celle défendue par G. EDGARD-ROSA et BREL. Elle est la plus vraisemblable. Il est probable que les recherches en cours apporteront à ce problème une réponse définitive.

III. Le principe cristallisé

Le principe cristallisé existe dans la plante à l'état libre et sous forme de combinaison calcique, magnésienne, potassique et sodique. « Les cristaux en sont incolores et polymorphes, leur forme varie suivant le solvant employé et le mode de cristallisation. La solution aqueuse de ce produit cristallisé, examinée au polarimètre, démontre qu'il est doué d'un léger pouvoir rotatoire gauche. Mis en présence de ce principe cristallisé du *Cynara*, le permanganate de potasse est décoloré par réduction en milieu acide avec mise en liberté de formaldéhyde. C'est une réaction propre à certains corps chi-

miques possédant à la fois la fonction acide et la fonction alcool. »



Types de cristallisation du principe actif du cynara isolé,
par G. Edgard-Rosa.

Au point de vue physiologique, la toxicité de ce produit est nulle. En injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée, il n'a jamais provoqué d'accident ni même d'incident. L'injection est parfaitement indolore et toujours bien tolérée.

CHAPITRE III

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Tout un ensemble de recherches ont été entreprises pour préciser la pharmacodynamie du principe cristallisé du *Cynara*.

Nous n'aurons pas en vue l'ensemble des travaux qui concernent la fonction biliaire. C'est là un point très particulier de la Cynarathérapie qui nécessiterait à lui seul l'objet d'une étude.

Nos recherches ont porté sur trois groupes de faits :

LA DIURÈSE.

LE MÉTABOLISME AZOTÉ.

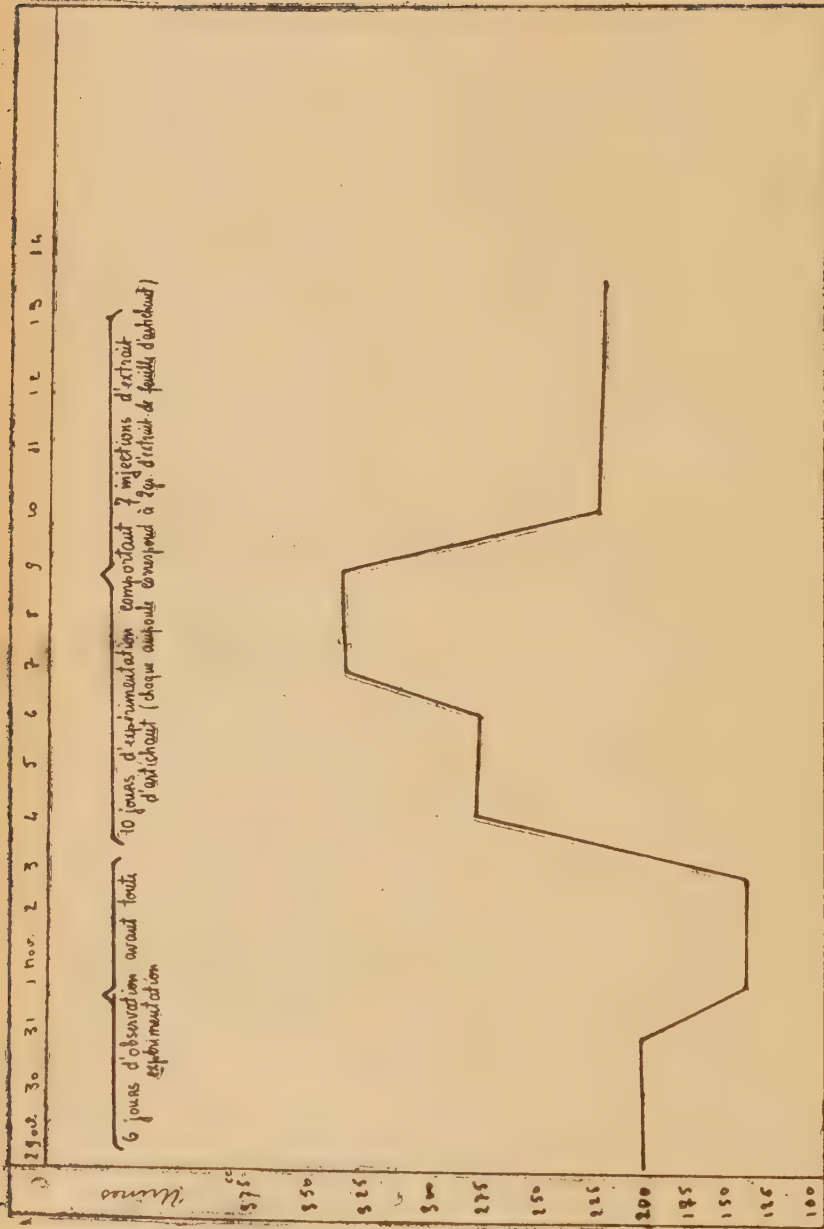
LE MÉTABOLISME DES LIPIDES.

La nécessité d'un schéma nous oblige à séparer ces trois chapitres, mais la synthèse des résultats observés nous conduira dans nos conclusions à rechercher s'il existe un lien réunissant les différents faits observés.

I. — ACTION SUR LA DIURÈSE

MM. TIXIER, DE SEZE, M. ECK, rappellent dans leur communication du 12 mars 1934 l'expérience suivante (Planche N° 1) : « la diurèse moyenne (chez un lapin) avant l'injection d'artichaut fut de 166 cc. Après injection quotidienne de 4 ctg

PLANCHE I



LAPIN (poids : 3 kg)

6 jours d'observation avant toute expérimentation

Moyenne journalière	166 cc
Urée éliminée par jour en moyenne.....	1 gr. 05
Concentration de l'urée.....	6 gr. 30

10 jours d'expérimentation :

Moyenne journalière	270 cc
Urée éliminée par jour, en moyenne.....	1 gr. 83
Concentration de l'urée.....	6 gr. 80

de principe cristallisé, la diurèse passe à 270 cc. en moyenne. L'élimination uréique passe de 1,05 *pro die*, à 1,85. La concentration de l'urée est donc montée de 6,30 à 6,80 ».

Les auteurs ajoutent : « C'est là un phénomène constant au cours des cures par le *Cynara* : l'augmentation de la diurèse est toujours accompagnée de l'augmentation de la concentration azotée ».

Plus récemment, Mr. M. ECK a repris la question de la diurèse aqueuse et de la diurèse uréique, il nous a communiqué les résultats suivants :

Dans une première expérience, le lapin, après un régime normal, est soumis à un régime excessivement pauvre en eau (son, et pain rassis); ce lapin soumis au *Cynara* depuis les premiers jours de l'expérimentation, voit sa concentration uréique urinaire monter jusqu'à 32 gr. 50 alors qu'un témoin de même poids soumis au même régime ne peut dépasser 15 gr. par litre. Pour les deux lapins, la diurèse était tombée sous l'influence du régime à quelques centimètres cubes par jour. (Planche N° 2.)

Une deuxième expérience portant surtout sur le débit aqueux et uréique a montré les faits suivants :

Un lapin soumis au régime normal urine 190 cc. en moyenne avec un débit uréique moyen de 1 gr. 89. Mis au régime herbacé sans autre limitation que celle de son appétit, l'animal urine 246 cc en moyenne, avec un débit uréique de 1 gr. 74. Puis le lapin est soumis aux injections de *Cynara* (5 ctg. *pro die*) et toujours laissé au régime herbacé : la diurèse monte en moyenne à 368 cc. et le débit uréique passe à 2 gr. 26. (Planche N° 3.)

Ces expériences ont été reprises sur l'animal pathologique.

L'épreuve de la concentration maxima sur les cobayes intoxiqués par le nitrate d'urane a donné les résultats suivants (Planche N° 4):

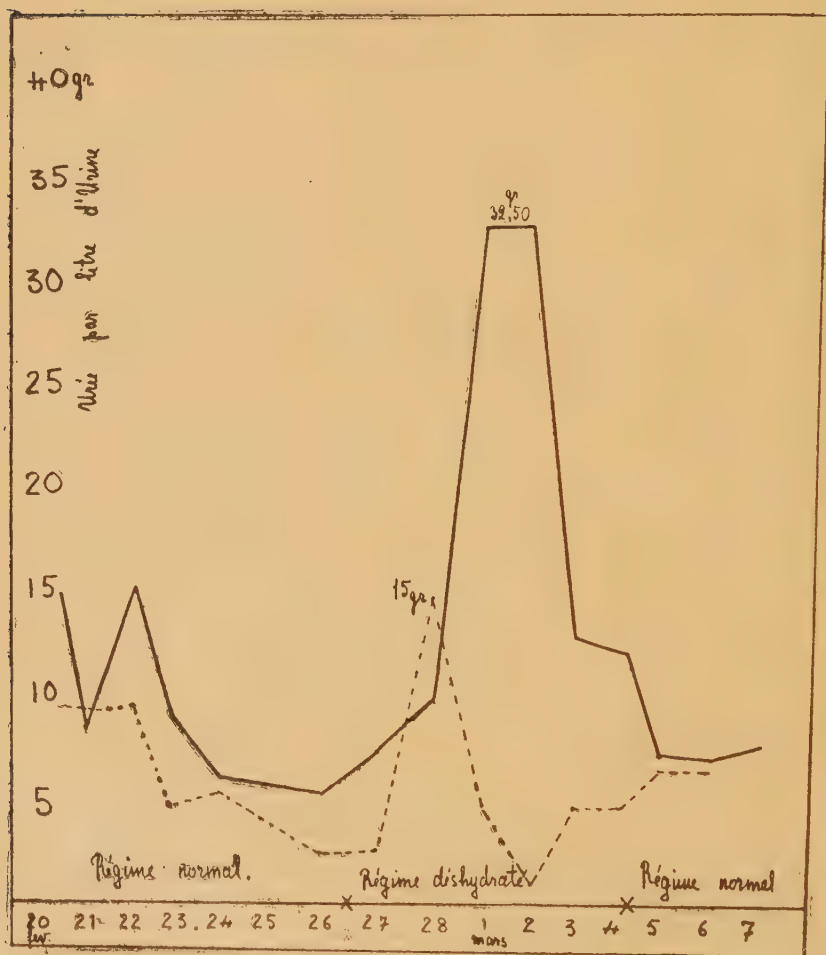
Sur le cobaye non soumis au *Cynara*, la raréfaction des urines n'était pas accompagnée d'augmentation de la concentration.

Sur le cobaye soumis au *Cynara* au contraire, la concentration passe de 3 gr. à 12 gr. avant l'installation de l'anurie. Celle-ci dure 24 heures après lesquelles réapparaissent quelques

centimètres cubes d'urine avec une concentration qui s'élèvera jusqu'à 20 grammes.

L'épreuve de l'élimination aqueuse a été également étudiée chez l'animal néphrétique. Au cours des néphrites aiguës

PLANCHE II



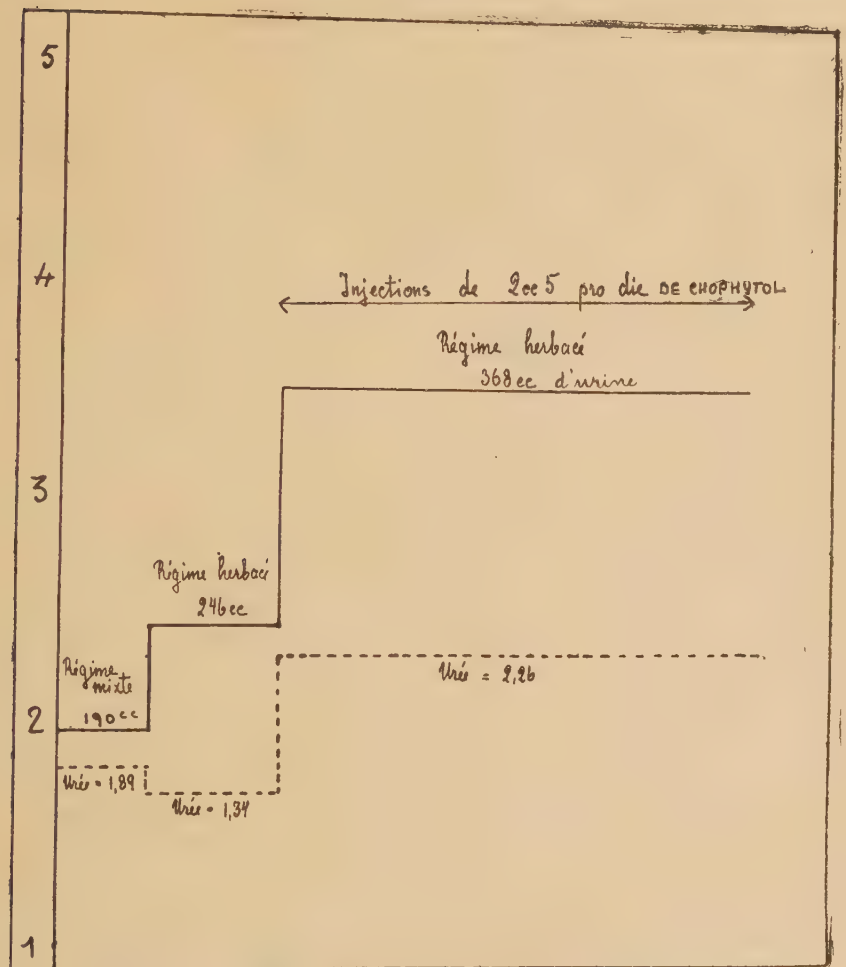
— Lapin recevant chaque jour 2 cc. 5 de Chophytol. — Témoin.

ACTION DU CYNARA SUR LA CONCENTRATION MAXIMA

La quantité d'urine se réduit chez les deux animaux à quelques cc pendant le régime déshydraté.

curables, nous avons observé dans la règle un retour plus rapide à un chiffre d'urée sanguine normale chez l'animal soumis au *Cynara*. Cela tient tout autant à un débit aqueux meilleur qu'à une conservation plus grande du pouvoir concentrateur.

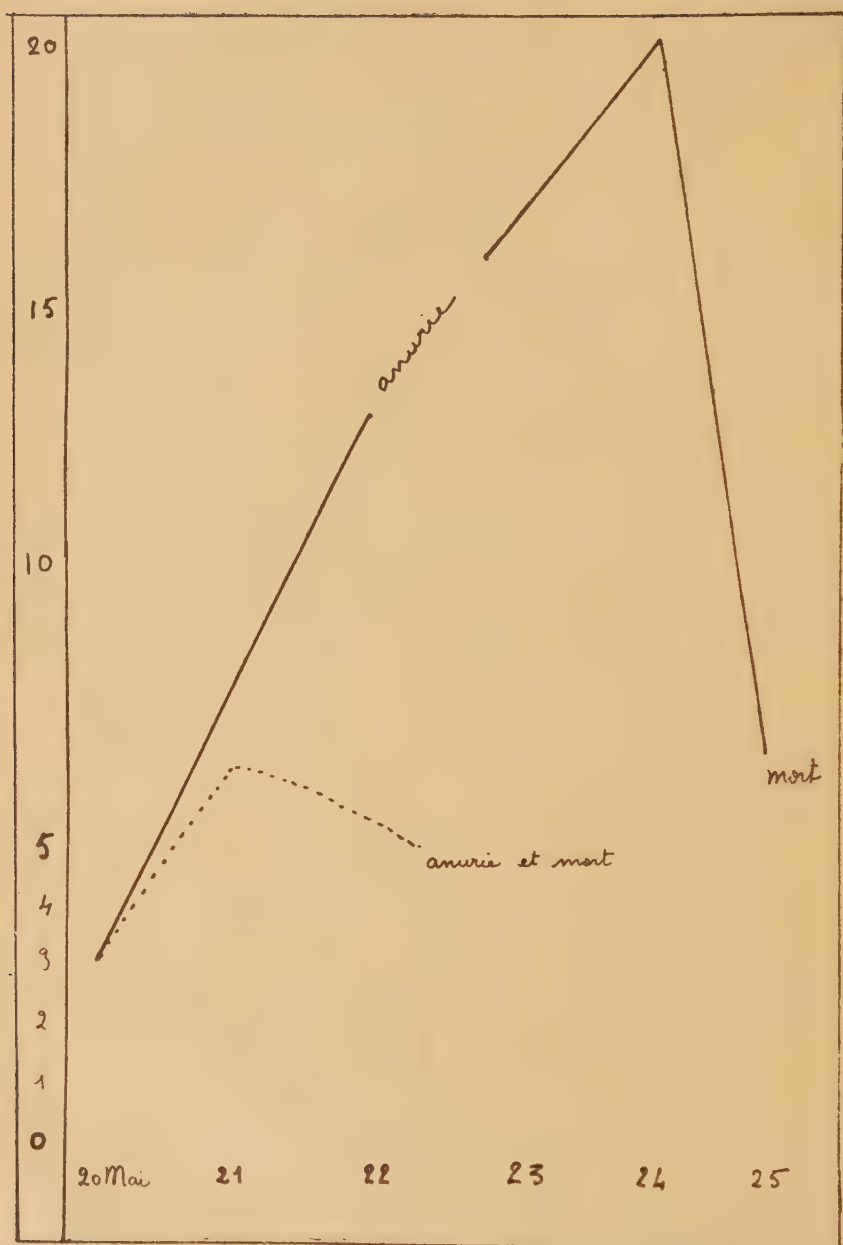
PLANCHE III



— Volume moyen d'urine — Poids d'urée moyen éliminée.

ACTION SUR LE DÉBIT AQUEUX ET LE DÉBIT URÉMIQUE

Remarquer que la quantité d'urée éliminée augmente sous l'action du *Cynara*, alors que l'augmentation de diurèse due au seul régime s'accompagnait d'une légère baisse du débit urémiq.



— Concentration uréique dans l'urine du cobaye soumis au Cynara après l'injection d'une dose mortelle de nitrate d'urane.

----- Concentration uréique dans l'urine du cobaye témoin (après l'injection d'une dose mortelle de nitrate d'urane). Sans Cynara.

Toutes ces constatations expérimentales qui se sont retrouvées chaque fois que l'on a employé le *Cynara*, nous obligent à conclure à une action indiscutable sur l'épithélium rénal. L'augmentation du pouvoir concentrateur du rein vient d'affirmer cette action de la façon la plus formelle (1).

II. — ACTION DU MÉTABOLISME AZOTÉ

Les premières constatations faites sur l'homme avec l'extrait de *Cynara per os* ont conduit dès le début les recherches expérimentales sur le principe cristallisé à interroger le métabolisme azoté.

Le fait primordial qui domine toute la question de la pharmacodynamie du *Cynara* (*Chophytol*) injectable est le suivant :

Un sujet soumis au *Cynara* élimine une quantité d'urée supérieure à celle qu'il éliminait auparavant et cela sans que les apports azotés aient été modifiés et sans qu'un amaigrissement notable vienne justifier l'hypothèse d'autophagie.

Dès le début de leurs recherches, les auteurs qui ont les premiers expérimenté le *Cynara*, ont attribué cette augmentation de l'azote uréique éliminé à une stimulation de la fonction uréogénique du foie. C'est en ce sens qu'a été entreprise une série de recherches ayant pour but de préciser les deux points suivants : Y a-t-il réellement une hyperuréogénèse ? Quelle est l'origine de l'azote ainsi transformé en urée ?

(1) Nous ne pouvons terminer ce chapitre sur l'action du *Cynara* sur le rein sans parler de son action sur l'albuminurie. Souvent nous avons vu disparaître les quelques centigrammes d'albumine qui signent la néphrite chronique. Mais une des actions les plus curieuses est celle observée dans la néphrose lipéidique où, dans deux cas communiqués par M. le Docteur TIXIER, la Cynarathérapie a pu faire tomber l'albumine de 10 et 15 grammes à quelques traces. Cette diminution s'est accompagnée d'une fonte des œdèmes.

Il semble s'agir d'une action élective sur le symptôme albumine et le symptôme œdème, car les autres signes de la néphrose n'étaient pas modifiés.

A) L'action du *Cynara* sur l'uréogénèse

Pour vérifier l'hyperuréogénèse, émise à l'état d'hypothèse dans les premières communications de TIXIER et de ses élèves, confirmée par les résultats cliniques rapportés par TIXIER, DE SEZE et ECK à la *Société de Thérapeutique* en 1934., ECK et DESBORDES ont provoqué chez le lapin une hépatonéphrite expérimentale suraiguë au cours de laquelle ils ont étudié le métabolisme de l'urée.

Lorsqu'on injecte une très forte dose de nitrate d'urane à un lapin (5 à 15 milligrammes par kilo), on provoque de très importantes lésions hépatiques bien décrites dans la thèse de TRAISSAC de Bordeaux. Les lésions hépatiques retentissent sur la fonction uréogénique et l'on observe la mort de l'animal avec un taux d'urée relativement faible pouvant être inférieur à 3 grammes.

Au contraire, lorsque l'animal ne reçoit qu'une faible dose de nitrate d'urane, les lésions rénales l'emportent de loin sur les lésions hépatiques et le taux de l'urée sanguine au moment de la mort peut dépasser 8 et 9 grammes. ECK et DESBORDES ont montré que, lorsque le lapin soumis à une dose massive de nitrate d'urane, était en même temps soumis aux injections de *Cynara cristallisé*, le chiffre de l'urée sanguine était le plus souvent élevé, égal ou voisin de celui des lapins soumis aux faibles doses de nitrate d'urane. Ces recherches leur permettaient de conclure que, sous l'influence du *Cynara*, il se produit une stimulation de l'uréogénèse qui annihilait, ou tout au moins diminuait, l'importance des lésions hépatiques pour ce qui est du point précis de l'édification de la molécule uréique. (Planche N° 5, tableaux 1, 2 et 3).

B) LA RÉTENTION AZOTÉE TISSULAIRE

Après avoir prouvé l'hyperuréogénèse due à la médication cynarique, il fallait encore trouver quelle était la source de l'azote uréique. Cette question devait être en grande partie résolue par TIXIER et ses élèves. Depuis de nombreuses années, M. TIXIER était frappé, comme nombre de cliniciens, par la fréquence des tableaux cliniques à allure azotémique ne se traduisant que par un chiffre très modéré d'urée san-

PLANCHE V

TABLEAU I

Sérums de Lapins ayant reçu de grosses doses de nitrate d'urane.
Dosages effectués au moment de la mort.

Lapins n°	Poids en g.	Doses de nitrate d'urane injectées (en mg.)	Taux d'urée en g. p. 1000	Evolution de la néphrite (en jours)
68	1.850	15	4,25	4
74	1.770	5	2,80	4
173	1.900	10	3,08	4
101	1.875	6	2,50	4
MOYENNE			3,15	

TABLEAU II

Sérums de Lapins ayant reçu de faibles doses de nitrate d'urane.
Dosages effectués au moment de la mort.

Lapins n°	Poids en g.	Doses de nitrate d'urane injectées (en mg.)	Taux d'urée en g. p. 1000	Evolution de la néphrite (en jours)
21	2.230	2	7,50	5
14	1.920	0,5	7,50	5
35	1.850	0,5	5,60	4
90	1.995	1,5	10	4
61	1.710	1,7	4,40	5
MOYENNE			7	

TABLEAU III

Sérums de Lapins ayant reçu de grosses doses d'urane après avoir
subi une stimulation hépatique.

Lapins n°	Poids en g.	Doses de nitrate d'urane injectées (en mg.)	Taux d'urée en g. p. 1000	Evolution de la néphrite (en jours)
112	2.040	5	6,25	4
32	1.565	15	4,70	4
75	1.760	10	6,90	4
MOYENNE			6	

guine. Les premières constatations faites par lui sur l'augmentation de l'urée éliminée sous l'action du *Cynara* le conduisirent à suspecter l'existence d'une rétention azotée dans les tissus sous une forme peu diffusible dans le plasma sanguin, mais certainement toxique (1).

C'est sous son impulsion que ses élèves ECK et DESBORDES mirent au point une technique de dosage de l'azote tissulaire chez le lapin, exclusion faite, bien entendu, de l'azote protéique.

Cet azote non protéique fut divisé schématiquement en azote uréique, en azote dégagé par l'hypobromite et en azote résiduel. Ce procédé d'étude permit aux auteurs sinon d'éclairer définitivement le problème de l'origine de l'urée formée sous l'action du *Cynara*, du moins d'affirmer l'existence de déchets azotés tissulaires peu solubles dans le sérum et transformables en urée sous l'action de la stimulation hépatique par le *Cynara*. Les travaux à ce sujet de TIXIER, ECK et DESBORDES doivent faire l'objet de prochaines communications, cependant nous pouvons, avec leur permission, reproduire le tableau suivant qui montre la différence de répartition de l'azote tissulaire lors de l'hépto-néphrite suraiguë mortelle due au nitrate d'urane. Il apparaît ainsi nettement qu'une partie plus importante d'azote se trouve uréifiée lorsque le sujet en expérience est soumis au *Cynara* (Planche N° 6). Ce procédé d'études a paru aux auteurs très supérieur expérimentalement à la mesure de l'azote résiduel du sang dont les variations toujours modérées par rapport aux importantes variations de l'azote uréique empêchent toute interprétation valable.

ECK et DESBORDES proposent d'étudier chez les animaux en expérience, le coefficient suivant qui, à leur avis, rend mieux que tout autre compte de la fonction uréogénique.

Azote total non protéique des tissus — Azote uréique

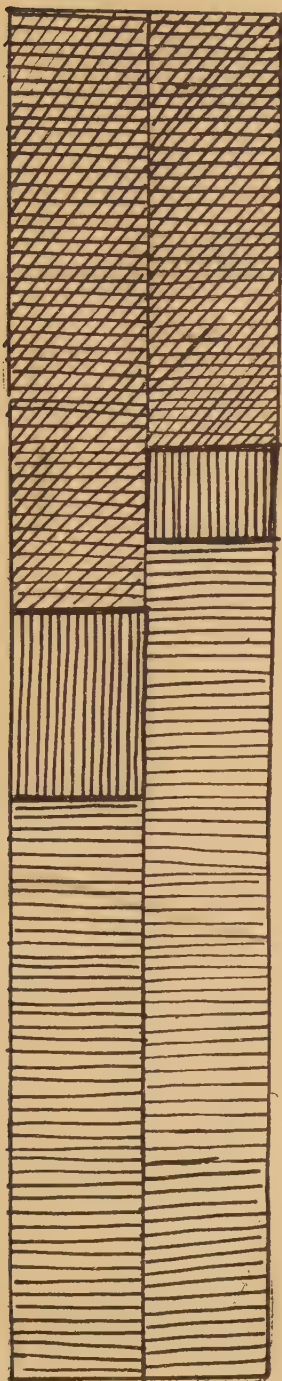
Azote uréique

L'azote uréique, d'après les travaux de ces dernières an-

(1) Il ne faudrait pas, cependant, n'attacher aucune valeur à la toxicité propre de l'urée, mais celle-ci ne devient toxique pour son propre compte qu'à partir d'un taux très important, rarement rencontré en clinique.

A B

PLANCHE VI



||||| Azote non uréique dégagé
 par l'hypobromite.
 === Azote uréique.
 \\\ Azote résiduel.

A. Lapin témoin.
 B. Lapin soumis au Cynara.

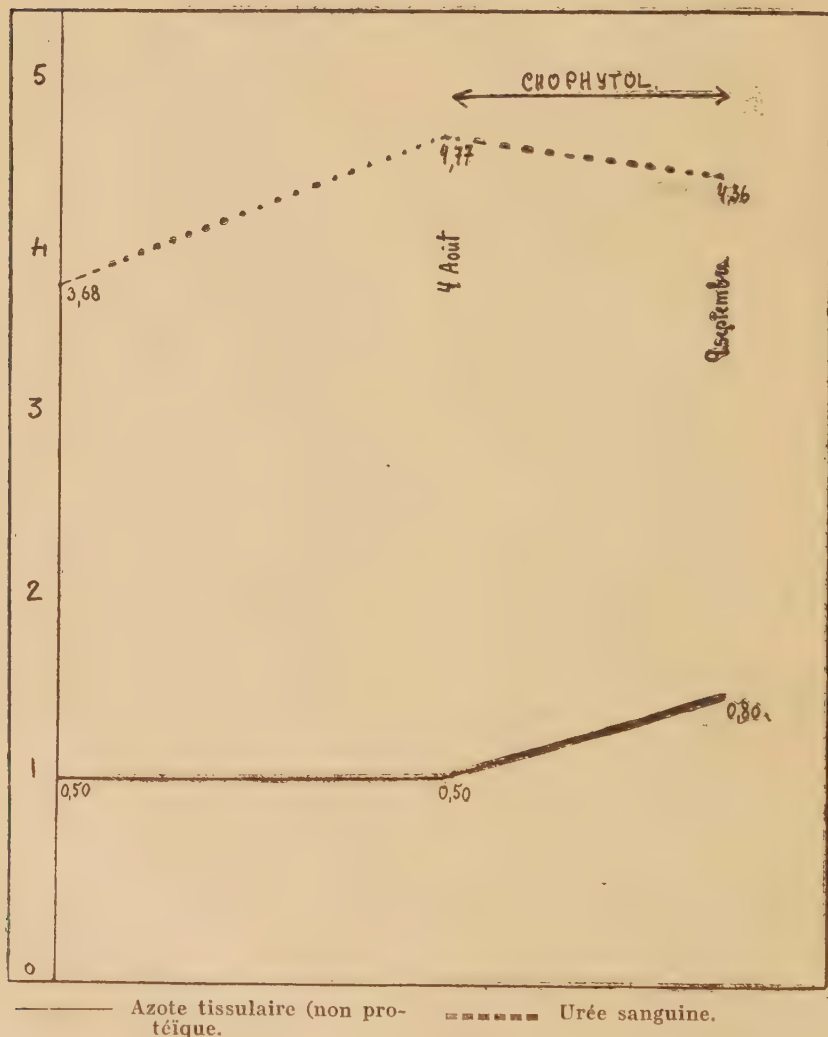
Répartition de l'Azote non protéique retenu dans les tissus au cours de la néphrite anurique mortelle par le nitrate d'urane.

La quantité d'Azote retenu est la même chez le lapin soumis au Cynara et chez le témoin. Mais la quantité d'Azote uréique est beaucoup plus considérable chez le lapin soumis au Cynara.

nées, est sensiblement réparti d'un façon égale dans le sang et dans les tissus.

Plus l'uréogénèse est parfaite, plus ce coefficient tend vers 0 lorsque l'émonctoire rénal est complètement bloqué. C'est ce

PLANCHE VII



LAPIN N° 99

Néphrite entretenue de juillet à septembre par des doses répétées de nitrate d'urane. Mise au Chophytol injectable le 4 août.
Remarquer qu'à partir de l'administration du Chophytol se produit une baisse de l'Azote tissulaire, mais par contre une montée de l'urée sanguine.

qui a été observé au cours des néphrites anuriques expérimentales traitées par le *Cynara*. Pour des animaux soumis à une même intoxication par le nitrate d'urane, les auteurs nous ont communiqué les chiffres suivants :

1° Lapin témoin :

$$\begin{array}{r} \text{Azote total des tissus} - \text{Azote uréique} \\ \hline \text{Azote uréique} \\ \text{Azote total des tissus} - \text{Azote uréique} \\ \hline \text{Azote uréique} \end{array} = 1,18$$

$$\begin{array}{r} \text{Azote total des tissus} - \text{Azote uréique} \\ \hline \text{Azote uréique} \end{array} = 1,25$$

2° Lapin soumis au *Cynara* :

$$\begin{array}{r} \text{Azote total des tissus} - \text{Azote uréique} \\ \hline \text{Azote uréique} \\ \text{Azote total des tissus} - \text{Azote uréique} \\ \hline \text{Azote uréique} \end{array} = 0,69$$

$$\begin{array}{r} \text{Azote total des tissus} - \text{Azote uréique} \\ \hline \text{Azote uréique} \end{array} = 0,72$$

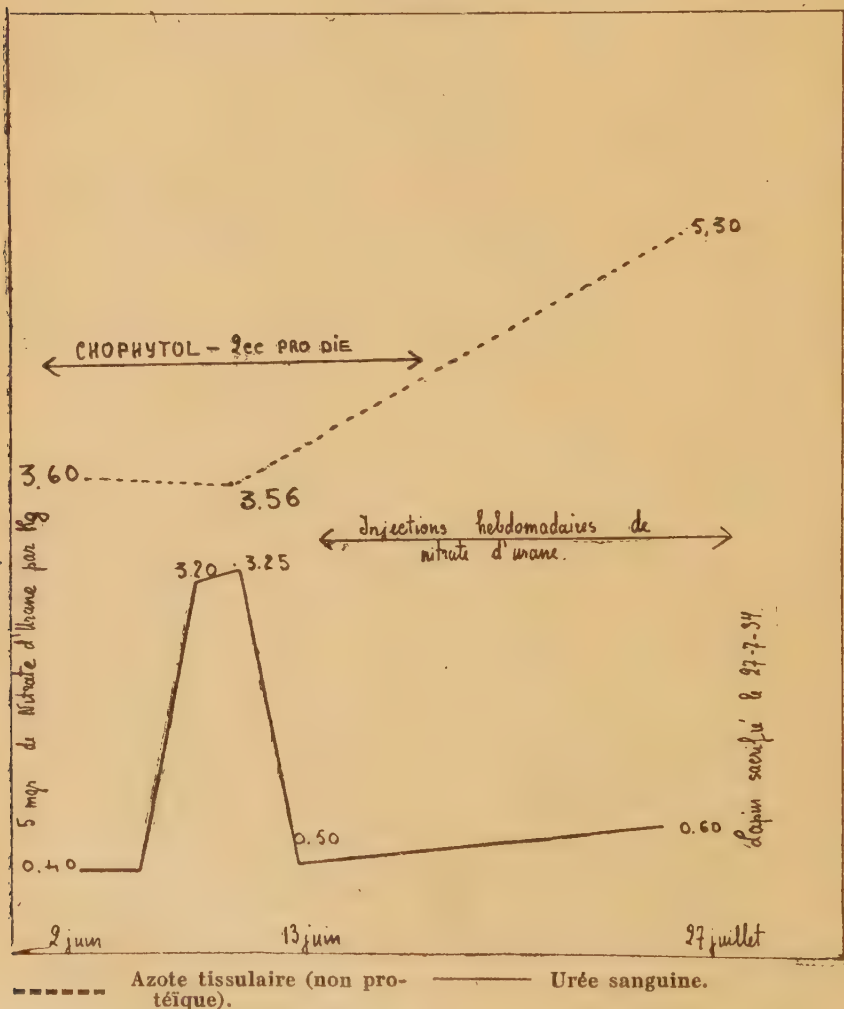
ECK et DESBORDES ont également étudié la néphrite chronique expérimentale du lapin. Ils ont pu mettre en évidence l'existence d'une rétention azotée tissulaire progressive, témoin beaucoup plus fidèle de la marche évolutive de la néphrite que le taux de l'azote uréique et de l'azote résiduel; ces taux pouvant rester normaux ou presque pendant la majeure partie de l'évolution.

Sous l'action du *Cynara*, les auteurs ont vu diminuer la rétention azotée dans les tissus, et cela souvent au dépend d'une montée du taux de l'urée sanguine. (Planche N° 7).

Il aurait été intéressant chez les animaux en expérience de mettre en évidence l'élimination urinaire de l'urée, mais l'hyperazoturie qui a toujours suivi les prélèvements de tissus pour les dosages est venue gêner l'interprétation de la quantité d'urée éliminée. Nous donnons également un schéma de l'azote uréique et de l'azote tissulaire d'un lapin chez qui l'administration simultanée de nitrate d'urane et de *Cynara* a permis la survie. Il est intéressant d'observer que chez ce lapin la néphrite aiguë initiale ne s'est pas accompagnée de rétention tissulaire; le chiffre de l'azote non protéique est

resté sensiblement inchangé tandis que l'urée sanguine s'élevait jusqu'à 3 gr. 20. Ultérieurement fut entretenue une néphrite chronique qui ne se traduisit que par une élévation de l'azote tissulaire alors que l'urée sanguine restait pratiquement inchangée. (Planche N° 8).

PLANCHE VIII



LAPIN N° 102

Remarquer que pendant la néphrite aiguë initiale, le lapin étant soumis au Cynara, il y a montée de l'urée sanguine sans rétention dans les tissus. Plus tard, la néphrite chronique s'accompagnera de rétention dans les tissus sans montée appréciable de l'urée sanguine.

Nous avons cru devoir rapporter ce cas qui montre l'existence d'une rétention azotée tissulaire qu'il eût été intéressant de chercher à mobiliser par le *Cynara* et surtout qui montre comment, en intensifiant l'uréogénèse chez cet animal aux reins non complètement bloqués, il a été possible d'éviter la rétention de produits azotés toxiques et de permettre ainsi la survie au cours de la néphrite aiguë initiale.

De nos observations personnelles et des travaux expérimentaux qui nous ont été transmis, nous pensons pouvoir affirmer les deux points suivants :

1° Le *Cynara* exalte la fonction uréogénique du foie.

2° L'uréogénèse provoquée par le *Cynara* s'effectue essentiellement aux dépens des déchets azotés peu solubles amassés dans les tissus.

III. ACTION DU « CYNARA » SUR LE MÉTABOLISME DES LIPIDES

A l'inverse du métabolisme protéique qui a été envisagé sous son angle le plus vaste, l'étude de l'action du *Cynara* sur le métabolisme des lipides s'est réduite à l'étude d'un seul composé de la série grasse : la *Cholestérine*.

Cette orientation des chercheurs s'explique par la grande facilité de dosage que présente ce corps, grâce à la technique de GRIGAUT. D'autre part, c'est un corps que l'on retrouvé en amont et en aval de l'émonctoire hépatique. Surtout, à l'inverse de l'urée qui paraît n'être qu'un témoin du métabolisme azoté, la *Cholestérine* jouit à elle seule d'une autonomie chimique, physiologique, clinique et pathologique. Elle constitue au premier chef un des corps le plus souvent en rétention tissulaire. Ce serait sortir du cadre de ce travail que s'étendre sur les travaux fondamentaux de LOEPER et de son école, LEMAIRE en particulier, et sur ceux de PAILLARD sur les maladies par surcharge cholestérinique. Cependant c'est sous la direction de ces travaux initiaux qu'a été poursuivie l'étude de l'action du *Cynara*. Avec LOEPER on a recherché davantage les manifestations de la diathèse précipitante cholestérinique; avec PAILLARD, c'est la surcharge

en cholestérine et ses manifestations cliniques qui ont été envisagées plus que la seule hypercholestérinémie.

Des résultats cliniques inattendus ont orienté les recherches sur le *Cynara* vers le problème de la *Cholestérine*.

Au début, ce fut d'une façon un peu simpliste, de l'avis même de M. TIXIER, que fut envisagé le problème. Un dosage au début du traitement, un dosage à la fin furent les seuls tests qui permirent de se rendre compte de l'action du *Cynara* sur le métabolisme lipidique. Plus tard, des dosages répétés, des expérimentations sur l'animal, permirent de mieux pénétrer le mécanisme des phénomènes observés. Deux points furent mis en évidence.

1° Le *Cynara* agit directement sur le métabolisme des graisses et sur la production du *Cholestérol*.

2° Le *Cynara* augmente la solubilité de la *Cholestérine* dans le sérum.

Dans une note de la *Société de Biologie*, ECK et DESBORDES montrent la différence d'action du *Cynara* sur l'hypercholestérinémie exogène et l'hypercholestérinémie endogène.

a) HYPERCHOLESTÉRINÉMIE EXOGÈNE :

Nous reproduisons intégralement le compte rendu des expériences de ces auteurs :

A) *Expérience 1.* — Sous l'influence du régime, nous faisons passer la Cholestérinémie d'un premier lapin de 0,50 à 1,50 gr. en seize jours. Le seizième jour, le lapin est mis à un régime normal herbacé, mais il reçoit chaque jour une injection intramusculaire de principe actif cristallisé de *Cynara*. La Cholestérinémie atteint rapidement 2,26 gr., puis, cinq jours après, elle monte à 2,85.

Le sang nécessaire à nos analyses était prélevé par ponction cardiaque. L'animal meurt au cours de la dernière ponction.

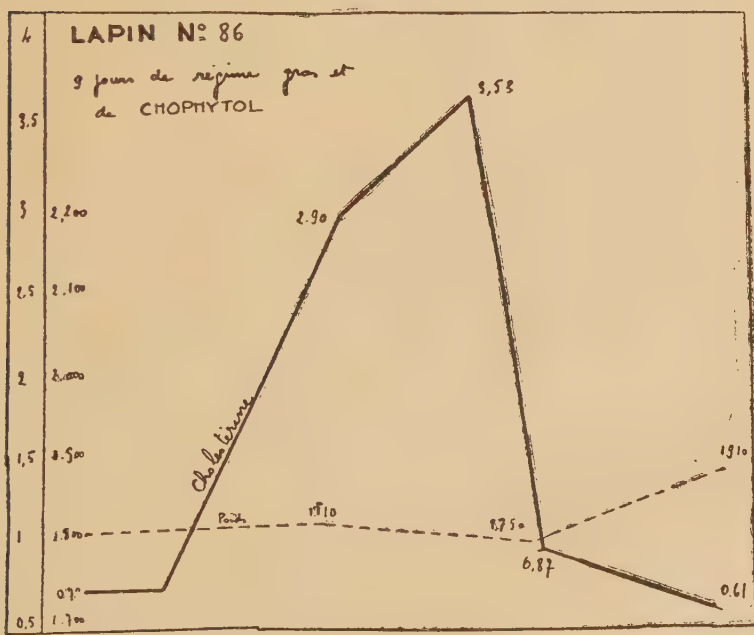
L'augmentation du taux de la Cholestérinémie, alors que l'animal était remis au régime normal, nous semble due à une modification dans le métabolisme des graisses amassées au cours des seize jours de régime.

B) *Expérience 2.* — Deux autres lapins sont soumis pendant neuf jours au régime gras précédent. L'un reçoit du principe actif de *Cynara*, l'autre n'en reçoit pas. La courbe de poids du premier reste sensiblement stationnaire, oscillant autour de 1,810 et 1,800 kgr. Par contre, le taux de cholestérine passe de 0,70 à 2,90 à la fin des neuf jours de régime gras; il monte trois jours après à 3,55 gr., pour redescendre sept jours plus tard à 0,87, puis passe à 0,61 quatorze jours après.

La courbe de poids du deuxième lapin s'élève, sous l'influence du même régime, de 400 gr. (passant de 1,800 à 2,203 kgr.), tandis que sa cholestérinémie passe de 0,60 à 1,60 pour retomber, après cessation du régime, à 1,05 puis à 0,54. Parallèlement, le poids baisse de 150 gr.

L'examen des courbes du poids et de la cholestérinémie de ces deux lapins montre ainsi une opposition nette. Le premier lapin ne fait pas de surcharge graisseuse, mais fait une grosse poussée cholestérinémique. Le second fait de la surcharge graisseuse, mais ne fait qu'une faible poussée cholestérinémique (à peine la moitié du précédent). (Planches n° 9 et n° 10.)

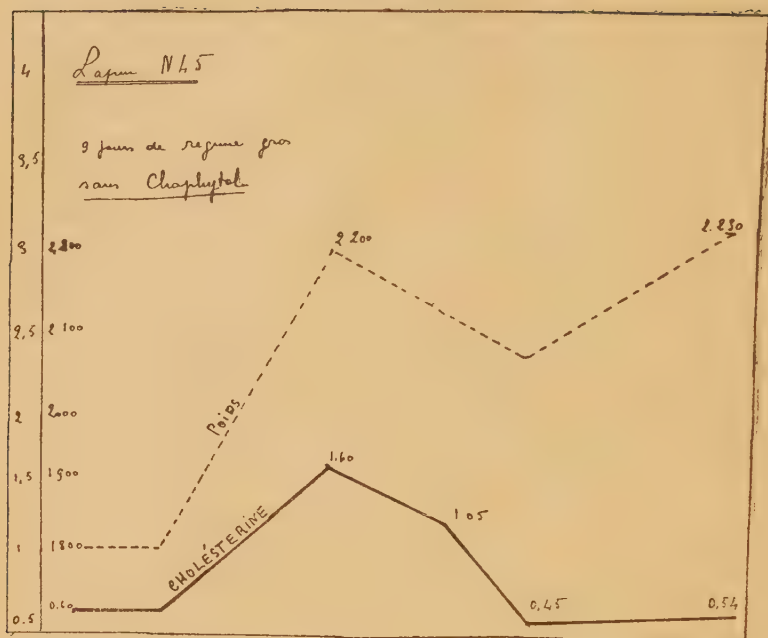
PLANCHE IX



Pas d'augmentation de poids.
Par contre grosse hypercholestérinémie.

A comparer avec la courbe du lapin témoin N° 45 n'ayant eu que le régime gras sans Chophytol.

PLANCHE X



Très légère hypercholestérinémie.
 Par contre augmentation importante de poids.

A comparer avec la courbe du lapin N° 86 ayant reçu le régime gras et du Chophytol.

b) HYPERCHOLESTÉRINÉMIE ENDOGÈNE :

L'action du *Cynara* dans ce cas n'est pas moins intéressante. Dans la même note est rapportée l'expérience suivante:

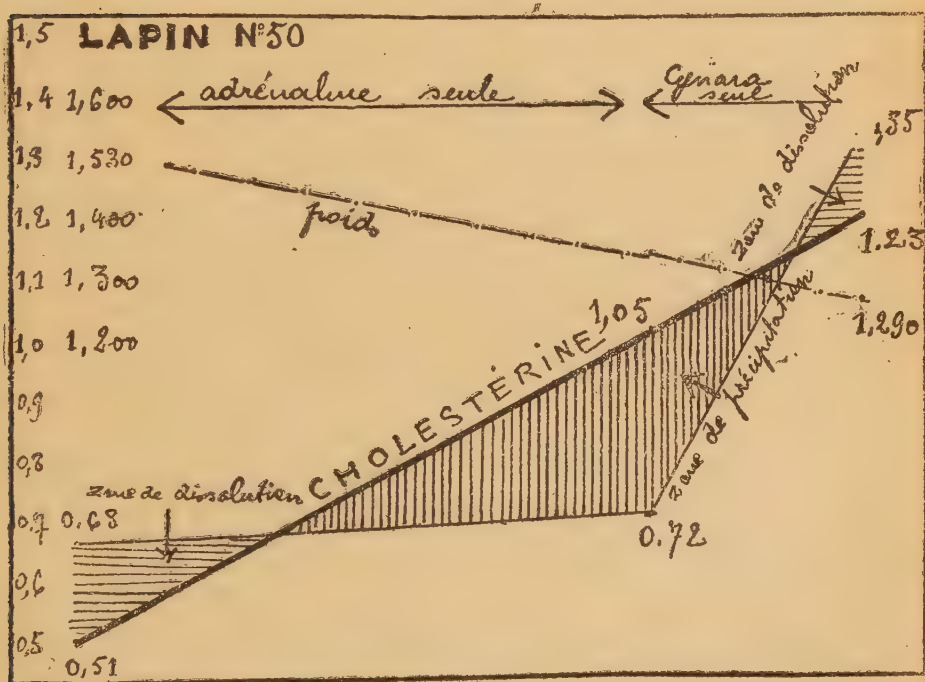
Deux lapins sont soumis à une Hypercholestérinémie due à des injections d'adrénaline; chez le lapin non soumis au *Cynara*, la cholestérine monte de 0,51 à 1 gr. 05, alors que chez celui soumis au *Cynara*, le chiffre maximum observé fut de 0 gr. 53. (Planches N° 11 et N° 12.)

A propos de cette expérience, fut mesuré le pouvoir cholestérolytique du sérum des deux lapins; en effet, c'est d'une façon constante que le pouvoir cholestérolytique du sérum est augmenté sous l'action du *Cynara*. C'est une notion sur laquelle nous devons insister. La mesure du pouvoir cholestérolytique fut introduite dans la clinique courante par

LOEPER et son élève LEMAIRE qui y consacra un chapitre important de sa thèse. Nous croyons indispensable de rappeler ici la technique car il est impossible de comprendre le mécanisme de la Cynarathérapie sans faire intervenir les modifications du pouvoir cholestérolitique.

Cette technique, décrite par LOEPER, décrite à nouveau par ECK et DESBORDES, a été vulgarisée par les travaux de TIXIER sur le métabolisme du *cholestérol*, et enfin définitivement mise à la portée du Laboratoire de chaque jour par l'article de G. EDGARD-ROSA paru dans le *Bulletin de Bio-*

PLANCHE XI



P.C. négatif.

P.C. positif.

Cholestérine initiale.

— Cholestérine secondaire permettant le calcul du P. C.

— — — Poids.

Pl. 11. — **Lapin n° 50** : Au départ, le pouvoir cholestérolitique est positif. Sous l'action de l'adrénaline, il y a hypercholestérolémie et le pouvoir cholestérolitique devient négatif.

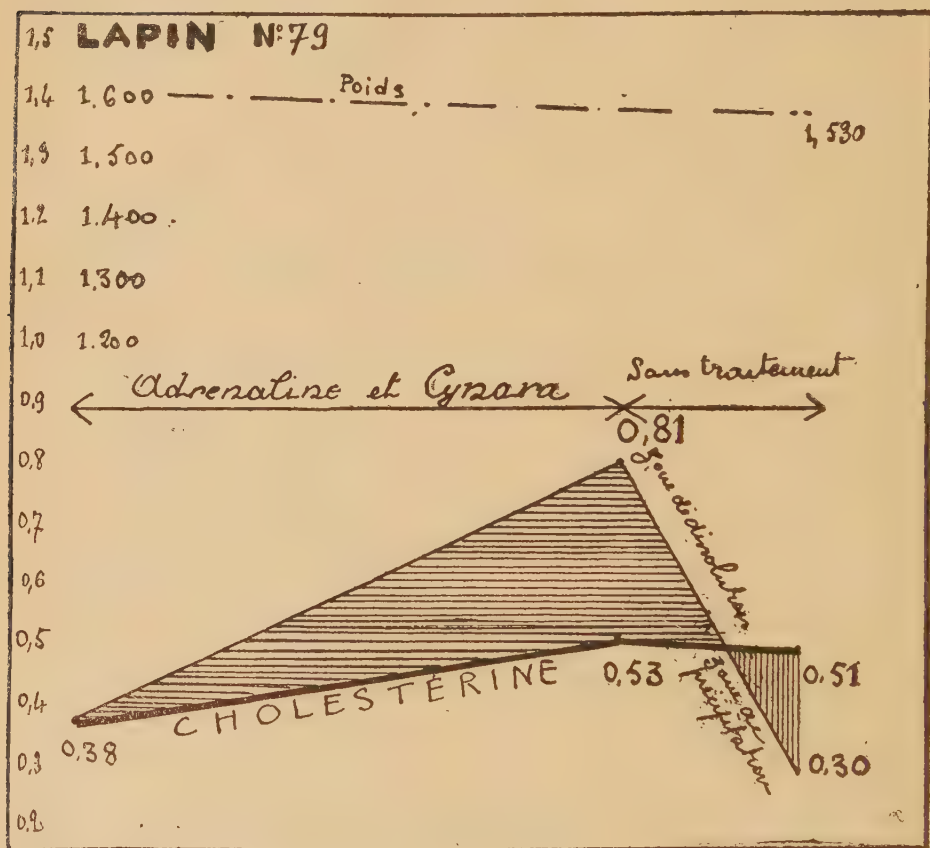
Soumis au Cynara à ce moment, le lapin voit son pouvoir cholestérolitique devenir positif et la cholestérolémie continue à croître par suite de la mobilisation de la cholestérine fixée pendant le traitement à l'adrénaline.

logie clinique, de Bordeaux, auquel nous empruntons les lignes suivantes :

Le sang est prélevé par ponction veineuse ou par ventouses scarifiées (20 cc. environ).

Le sérum bien décanté est partagé en deux portions de 3 à 5 cc.

PLANCHE XII



P.C. négatif.

P.C. positif.

Cholestérine initiale.

Cholestérine secondaire permettant le calcul du P. C.

—, —, —, Poids.

. — **Lapin n° 79** : Au départ, le pouvoir cholestérolitique est nul. Sous l'action de l'adrénaline, il devrait y avoir poussée d'hypercholestérolémie et pouvoir cholestérolitique négatif, mais l'action du Cynara se fait sentir et la cholestérolémie monte à peine; le pouvoir cholestérolitique devient fortement positif pour s'inverser dès qu'on cesse l'administration du Cynara.

Dans l'une des portions on pratique un dosage de Cholestérine par le procédé de Grigaut. L'autre portion est mise dans un tube stérile en contact avec 0 grammes 02 de Cholestérine cristallisée pulvérisée par centimètre cube de sérum — soit 6 cent. pour 3 cc. de sérum ou 10 cent. pour 5 cc. Ce sérum, additionné de Cholestérine, est mis à l'étuve entre 38° et 40° pendant quarante-huit à soixante-douze heures, en ayant soin d'agiter le tube 1 à 2 fois chaque jour. Après le séjour à l'étuve, le mélange est soigneusement filtré et la Cholestérine est dosée comme précédemment sur une partie aliquote du filtrat. C'est la comparaison des deux taux de Cholestérine 0/00 de la portion 1 et de la portion 2 du sérum qui va permettre de déterminer le pouvoir cholestérolytique de ce sérum.

Soit a la concentration initiale du sérum en Cholestérine et b la concentration du sérum après addition de Cholestérine et séjour à l'étuve; par définition, le pouvoir cholestérolytique est donné par l'expression :

$$P. C. = \frac{b - a}{a}$$

Si b plus grand que a , le sérum dissout de la Cholestérine et son pouvoir cholestérolytique est dit positif. Au contraire, si b plus petit que a , le sérum précipite de la Cholestérine et son pouvoir cholestérolytique est dit négatif.

Premier cas : Supposons que pour un malade A le dosage initial de Cholestérine dans le sérum donne le chiffre 2 gr. 10 et le deuxième dosage le chiffre 1 gr. 20 de Cholestérine. La soustraction de ces 2 chiffres donne une différence de 0 gr. 90 en faveur du taux initial de la cholestérinémie. Ce chiffre de 0 gr. 90 représente la quantité de Cholestérine qui se serait précipitée d'un litre de sérum *in vitro* pendant son séjour à l'étuve. On dit qu'un tel sérum est doué d'un pouvoir précipitant ou possède un pouvoir cholestérolytique négatif. En effet, mis au contact de Cholestérine libre, il précipite sa propre Cholestérine qu'il tient en dissolution. Dans la mesure où l'on peut rapporter *in vivo* ce qui se passe *in vitro*, ce sérum en circulant va déposer sa cholestérine dans les tissus, provoquant ainsi une surcharge cholestérinique tissulaire.

Pour calculer le taux du pouvoir cholestérolytique, il suffit de diviser la différence entre les deux dosages (c'est-à-dire 1 gr. 20-2 gr. 10 = 0 grammes 90) par le chiffre initial de la Cholestérine, soit 2 gr. 10;

$$\text{ce qui fait : } \frac{0 \text{ gr. } 90}{2 \text{ gr. } 10} = 0,43 \text{ ou } 43 \text{ \%. Ce calcul montre que le sérum}$$

du malade A a un pouvoir cholestérolitique négatif (chiffre initial > que le second chiffre) de — 43 %, calculé par rapport à son taux initial de cholestérinémie.

Deuxième cas : Supposons un malade B, dont le dosage initial de Cholestérine dans le sérum donne également le chiffre de 2 gr. 10, comme dans le cas A. Mais, après addition de Cholestérine et passage à l'étuve, comme dans le cas précédent, le second chiffre est de 3 gr. 50. Le calcul de son pouvoir cholestérolitique se présente de la façon suivante : différence en faveur du second dosage (3 grammes 50 — 2 grammes 10 = 1 gr. 40). Le Chiffre de 1 gr. 40 représente la quantité de Cholestérine qui se serait dissoute dans un litre de sérum *in vitro* pendant son séjour à l'étuve. Un tel sérum a un pouvoir cholestérolitique positif puisque mis au contact de Cholestérine libre, il est capable d'en dissoudre. Dans la mesure où l'on peut rapporter *in vivo* ce qui se passe *in vitro*, on peut concevoir que ce sérum, en circulant, au lieu de précipiter sa propre Cholestérine va, au contraire, en dissoudre et en enlever aux tissus qu'il baigne si ceux-là en sont surchargés.

Le calcul du pouvoir cholestérolitique de ce sérum B s'effectue en divisant la différence des deux dosages (c'est-à-dire 3 grammes 50 — 2 gr. 10 = 1 gr. 40) par le chiffre initial de la Cholestérine (2 gr. 10), ce qui donne :

$$+ \frac{1 \text{ gr. } 40}{2 \text{ gr. } 10} = + 0,66 \text{ (ou } + 66 \text{ \%)}.$$

Ce calcul montre donc que le sérum du malade B a un pouvoir cholestérolitique positif (chiffre initial plus grand que second chiffre) de + 66 %, calculé par rapport au taux initial de Cholestérine.

Par les deux exemples, on voit comment deux malades ayant le même taux de Cholestérine sanguine, soit 2 gr. 10, peuvent être classés différemment lorsqu'on détermine leur pouvoir cholestérolitique. Cliniquement, ils eussent paru superposables si l'on s'était contenté chez eux d'un simple dosage de la cholestérolémie, alors qu'ils se révèlent très différents par la mesure de leur pouvoir cholestérolitique. Le malade A, avec une cholestérolémie de 2 gr. 10, mais avec un pouvoir précipitant de — 43 %, est certainement d'un pronostic beaucoup plus sévère que le malade B ayant le même taux de cholestérolémie, 2 gr. 10, mais avec un pouvoir cholestérolitique positif à + 66 %.

Des travaux qui précèdent, nous pouvons conclure de l'action du *Cynara* sur le métabolisme des lipides les deux faits suivants :

1° La stimulation hépatique par le *Cynara* s'oppose à la surcharge graisseuse en accélérant la combustion des graisses aux dépens d'une hypercholestérinémie;

2° Les injections répétées de *Cynara* entraînent l'augmentation du pouvoir dissolvant du sérum vis-à-vis du *Cholestérol*; elles évitent les précipitations tissulaires et favorisent la redissolution des surcharges cholestériniques.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS ET RÉSULTATS CLINIQUES

OBSERVATION I (1)

M. L..., 63 ans, vient consulter surtout pour des vertiges. Dans les antécédents, paludisme, sur le compte duquel l'on peut mettre de fréquents accidents d'insuffisance hépatique. Fin novembre 1933, la cholestérine est à 1 gr. 87, l'urée à 0,45, le malade subit 20 injections de principe cristallisé. Les injections ont lieu tous les deux jours, le malade prend de l'extrait per os le jour intercalaire. Le 11 décembre 1933, les vertiges ont disparu, le taux de la cholestérine passe à 2,55, l'urée est stationnaire. Le 12 janvier 1934 les vertiges n'ont pas réapparu, la cholestérine passe à 2,65 sans modification de l'urée.

OBSERVATION II

M. A..., 66 ans, ictus hémiparalysique récent, sclérose vasculaire cérébrale, troubles de la mémoire, tendances au pleurer spasmodique, marche à petits pas, voix monocorde. La cholestérine est à 1 gr. 97, l'urée à 0,38 le 27 novembre 1933. L'on pratique 10 injections du principe cristallisé d'artichaut. Les signes hémiparalysiques ont disparu, l'état général se relève, la parole, la démarche, la mémoire reprennent leurs caractères normaux. Cependant, le 21 décembre 1933 la cholestérine monte à 2 gr. 18 et l'urée à 0,67. Le 9 février 1934 l'amélioration clinique est confirmée par l'examen du malade : la cholestérine est à 2 gr. 54 et l'urée à 0,45.

(1) Les observations de 1 à 10 sont celles publiées par MM. Tixier, de Sèze et Marcel Eck dans le Bulletin de la Société de Thérapeutique du 11 avril 1934. Ils nous ont permis de les reproduire, ce dont nous les remercions.

OBSERVATION III

Mme M... est une hypertendue présentant de nombreux symptômes de sclérose vasculaire, les vertiges constituant chez elle le symptôme dominant. La cholestérine passe de 2 gr. 08 à 1 gr. 75 et l'urée de 0,37 à 0,30 à la suite de 10 injections de principe cristallisé. Les vertiges ont complètement disparu.

OBSERVATION IV

M. D... présente une ébauche de syndrome pseudo-bulbaire, sa cholestérine est à 3 grammes, elle passe à 1 gr. 34 après 10 injections de principe actif. Cliniquement l'état général est très amélioré, les gestes sont plus souples, la démarche plus aisée, moins automatique, l'élaboration des idées et de la parole est plus facile, la mémoire est meilleure.

OBSERVATION V

M. K..., 63 ans, présente une attaque d'aphasie avec hémiparésie droite discrète. Sous l'action de 15 injections du principe cristallisé, la parole s'améliore, le timbre de la voix se modifie, les mouvements sont plus souples, les réflexes redeviennent égaux des deux côtés. La cholestérine passe de 2,50 à 1,50.

OBSERVATION VI

M. A..., grand azotémique chronique, voit son urée tomber de 1 gr. 73 à 0 gr. 80 sous l'influence de 10 injections du principe cristallisé de l'artichaut.

OBSERVATION VII

M. J..., 71 ans, consulte pour vertiges, fatigue. Depuis quelques semaines dyspnée très marquée, aucun signe pulmonaire, l'examen cardiaque montre un souffle diastolique de la base et un pouls à 40. Depuis 15 ans on a porté chez ce malade le diagnostic de pouls lent permanent; aucun signe de syphilis, pas d'Argyll, réflexes normaux, absence d'antécédents, absence de signes sérologiques. Il n'existe pas de signes de défaillance cardiaque, pas de bruit de galop, pas de stase pulmonaire, pas de gros foie douloureux. La tension artérielle est à 25/10. La dyspnée semble d'origine toxique; les urines sont albumineuses, la constante d'Ambard est à 0,17 avec une urée san-

guine à 0,65; la cholestérine est faible à 1 gr. 19. Sous l'action de sept injections on assiste à une amélioration rapide, la dyspnée cesse, les urines qui renfermaient 0,80 d'albumine ne renferment plus que des traces, l'urée passe à 0,55, la constante s'abaisse à 0,14. Il y a une décharge de cholestérine, son taux passe à 2 gr. 74 pour retomber à 1 gr. 55 après cinq nouvelles injections.

OBSERVATION VIII

Mme R..., 70 ans, nous est adressée par l'oculiste, qui, ayant constaté des hémorragies rétiniennes graves, estime que le traitement est avant tout d'ordre général. En effet, la constante d'Ambard est à 0,19 avec une urée à 0,43; la cholestérine est à 2 gr. 80. Sous l'action de sept injections, la constante s'abaisse à 0,14 malgré une urée à 0,46 étant donné l'importance des éliminations uréiques. La cholestérine descend à 2 gr. 60, l'amélioration oculaire est impossible à apprécier étant donné le caractère définitif des lésions rétiniennes. Cependant il faut retenir l'amélioration de l'état général traduit par l'abaissement de la constante de 0,19 à 0,14. Cinq nouvelles injections se traduisent par une urée sanguine à 0,40 avec Constante à 0,12; la cholestérine passe à 3 gr. 01.

OBSERVATION IX

Mère St. R..., 57 ans, surveillante d'un service de vieillards. Femme pléthorique, obèse; faciès congestionné. Fatigue très marquée, exagérée par un travail de 12 heures par jour malgré un régime extrêmement sévère. Nombreux accidents congestifs, perte de connaissance, menace d'ictus. Vertiges, éblouissements, essoufflements. Tension 19-11. Le 19 janvier le bilan azoté est le suivant : urée sanguine 0,37; concentration uréique dans les urines 7,95; débit 11,25. La constante est à 0,158.

La malade est mise au traitement par injections intraveineuses tous les deux jours, puis tous les jours du principe cristallisé précédemment étudié. On observe les modifications suivantes (sans avoir modifié la ration alimentaire).

Le 30 janvier, l'urée sanguine est à 0,41. La constante est à 0,10 du fait de l'augmentation de la concentration dans l'urine et du débit qui sont respectivement de 13,22 et de 20.

Cinq jours plus tard, l'urée monte à 0,50 dans le sang, mais la constante reste à 0,10 du fait des éliminations urinaires. La malade est mise alors au régime des injections intramusculaires tous les deux jours. L'urée redescend à 0,41. Parallèlement, diminution légère des éliminations azotées, la constante d'Ambard se relève à 0,11.

Devant l'amélioration de l'état général on décide un élargissement

du régime : ration de viande plus abondante, 200 grammes par jour de pain, lequel avait été supprimé complètement depuis deux ans. Le 28 février à la fin du traitement, l'urée sanguine n'a pas varié (0,41) mais l'urée ayant considérablement augmenté (25 grammes par jour) la constante s'abaisse à 0,09.

Quinze jours après la fin du traitement, la constante reste à ce chiffre, l'urée sanguine est toujours à 0,41. La concentration uréique est à 17,25, le débit à 22,40.

Le bilan de la cholestérine a été le suivant : 2,41 au début du traitement, puis le chiffre s'élève à 3,47, 3,30, 4 gr., 3,80 et enfin à 5,30 le 28 février pour redescendre en six jours à 3,21. Quinze jours après la fin du traitement on note une légère remontée à 3,80.

Surtout cliniquement les résultats obtenus ont été considérables. Dès le début de la décharge azotée et de la mobilisation cholestérique les phénomènes congestifs ont disparu. Plus de bouffées de chaleur, de vertiges, d'éblouissements, la fatigue est beaucoup moins marquée, l'essoufflement a complètement disparu. La tension a très légèrement diminué 18-10 (antérieurement 19-11).

OBSERVATION X

Mme L..., 68 ans. Syphilis ancienne, accusée actuellement par une inégalité pupillaire, une absence de réflexe photomoteur. La malade est soignée depuis des années pour de l'azotémie (de 0,50 à 0,78) pour de l'hypertension, de l'albuminurie.

Surtout antécédents oculaires, glaucome, rétinite.

Différents essais de thérapeutique antisiphilitique ont dû être abandonnés du fait de l'état rénal.

Avant le traitement la malade se plaint de vertiges, d'éblouissements, d'essoufflement, de céphalée. L'impression est avant tout celle d'une polyscléreuse chez qui la note rénale domine le pronostic. En effet la constante est à 0,20 malgré un régime sévère.

Mise au traitement le 19 janvier 1934 au rythme d'une injection intraveineuse quotidienne pendant douze jours, puis intramusculaire tous les deux jours jusqu'au 28 février, on observe les phénomènes suivants :

Au début du traitement, le bilan azoté était :

Urée sanguine à 0,46;

Concentration de l'urée dans l'urine 6;

Débit 9,20;

La constante d'Ambard est à 0,20.

Après dix piqûres pendant lesquelles la malade reste à son régime ordinaire, c'est-à-dire hypo-azoté, l'urée sanguine monte à 0,71. La concentration de l'urée dans l'urine passe à 9,64, le débit 18,28. La constante s'élève légèrement à 0,21.

Sous l'action des injections suivantes le 5 février la constante s'abaisse à 0,18, en effet l'urée sanguine a baissé à 0,65 alors que la concentration de l'urée urinaire est à 11,45 et le débit à 18,65.

Après trois nouvelles injections le 12 février, l'urée passe à 0,53, la constante se maintient à 0,18. Après six injections l'urée sanguine s'abaisse à 0,35. La concentration uréique est à 8,77 avec un débit à 12,50, la constante est à 0,13; 8 jours après elle se maintient à ce chiffre.

Durant tout ce traitement, la cholestérine a subi elle aussi des améliorations importantes. Partie de 1,95 elle monte jusqu'à 2,50 au bout de trois semaines pour sauter huit jours après à 3,46. Le plafond atteint, elle retombe en huit jours à 1,77. Huit jours après la fin du traitement elle est à 1,73.

Cliniquement, les résultats obtenus ont été très importants. Dès les premières injections alors même que l'urée sanguine montait de 0,46 à 0,71 l'état général s'améliorait; c'est d'ailleurs cette impression de bien-être qui nous a encouragé à poursuivre malgré la poussée azotémique.

A la fin du traitement les signes fonctionnels : vertiges, céphalée, éblouissements, avaient complètement disparu. L'examen de l'oculiste constatait une très grosse amélioration de l'état oculaire. En particulier la tension des globes était sensiblement normale. Sans inconvénients cette malade a pu depuis la fin du traitement élargir sa ration azotée quotidienne.

OBSERVATION XI

M. Jules C..., 57 ans.

En février 35 va consulter le docteur X... (qui nous communique cette observation) pour :

Des phénomènes de souffrance hépatique que caractérisent :

Des S. G. : Asthénie, insomnie, perte de l'appétit, pas de fièvre.

Des S. F. : Douleurs dans la région hépatique, troubles digestifs variés.

Des S.P. : Foie augmenté de volume dépassant le rebord costal de deux travers de doigts; sensible à la palpation. Teint et conjonctives subictériques.

L'examen somatique ne révèle : ni signes d'insuffisance cardiaque, ni troubles importants des autres appareils.

Les urines sont diminuées de volume et très foncées, mais ne contiennent pas d'albumine.

L'urobilinurie est assez abondante.

L'azotémie est à 0,75.

Dans les antécédents on relève des habitudes d'intempérance éthylique.

Le malade est soumis à la médication par le Cynara I. V. à raison de :

Une ampoule de 5 cc. tous les deux jours.

Au bout de la cinquième injection on note :

- La disparition de l'hépatalgie.
- La régression de l'hépatomégalie.
- La reprise de la diurèse.

A la fin de la série de Cynara — 10 injections I. V. — tous les troubles accusés par le malade ont rétrocedé.

Le foie est de volume normal. Il n'est plus douloureux. L'état général est satisfaisant.

L'azotémie est à 0,45.

Le malade a repris ses occupations. ,

La thérapeutique est continuée avec le Cynara *per os*.

OBSERVATION XII

(Communiquée par le docteur Gal..., Saint-Georges-sur-Cher)

Enfant X..., 9 ans.

A la suite d'une scarlatine, *néphrite azotémique* au début de février 1934.

Jusqu'en juillet de la même année, malgré régimes et traitements variés, aggravation progressive du syndrome :

Urée sanguine	2 gr. 30
Albumine	0 gr. 60

A ce moment, la malade est soumise à une cure de Cynara, 12 injections intraveineuses à raison d'une injection tous les deux jours.

Dès les premières piqûres, amélioration nette. Un mois après la cure *l'azotémie est tombée à 0 gr. 40*.

L'albuminurie a complètement disparue.

A la date du 10 novembre 34, l'enfant est quasiment normale, elle va à l'école toutes les après-midi.

OBSERVATION XIII

M. Ra..., 48 ans, artiste, est vu le 8 février pour :

Hémiplégie gauche avec :

- Grosse incoordination,
- Troubles importants de la préhension,
- Marche impossible,
- Signes manifestes de perturbation de la sensibilité profonde.
- Signe de Babinski en extension.
- Réflexes rotuliens et achilléens diminués.

Force segmentaire conservée sauf au niveau des extenseurs des orteils et des fléchisseurs des doigts où elle est quasiment nulle.

Pas de troubles de la sensibilité superficielle.

Pas de troubles psychiques ni aphasiques.

A l'examen somatique :

Appareil *cardio-vasculaire* :

Pouls plein, fort, régulier.

Bruit de galop gauche.

Tension artérielle : 22-14.

Foie, rate : normaux.

Poumons : Rien à signaler.

Rein :

Polyurie aux environs de 2.000 cc.

Cylindres = 0.

Albumine = 0 ‰.

Concentration uréique — 12 en moyenne.

Urée sanguine : 0,45.

Constante d'Ambard : 0,155.

Antécédents : Syphilis contractée en 1922; chancre non traité.

Deux mois après : Paralyse faciale droite, roséole.

A ce moment traitement institué : Cyanure, arsenic, puis bismuth très irrégulièrement et incomplètement suivi.

Durant son séjour dans le service, du 9 février au 3 mars : Série de cyanure (20 ctgr.).

A ce moment :

Tension artérielle : 16-12.

Bruit de galop persiste.

Constante d'Ambard : 0,155.

Concentration uréique : 12 gr.

Diurèse : 2.000 cc.

Syndrome hémiplegique inchangé.

Du 10 au 30 mars :

Cynara I. V., 1 ampoule tous les deux jours.

Dès la deuxième injection :

Diurèse 2.600 cc.

Concentration uréique 12 gr.

La diurèse augmente dans les jours qui suivent pour atteindre 3.000 cc., 3.200 cc.

La concentration uréique se maintient entre 12 et 14 gr.

A noter le régime fixe du malade : lacto-végétarien.

A la fin de la cure :

Diurèse 3.000 cc.

Concentration uréique 14 gr.

Constante d'Ambard 0,125

Urée sanguine 0,65

La paralysie a rétrogradé dans des proportions considérables : le malade peut marcher.

Après cessation du Cynara : Amélioration fonctionnelle persiste

Huit jours après :

Diurèse	2.800 cc.
Concentration uréique	14 gr.
Constante d'Ambard	0,07
Urée sanguine	0,30

CONCLUSIONS : Syndrome d'hémiplégie chez un artério-scléreux néphrétique et syphilitique ancien, amélioré par le Cynara I. V. qui a rétabli un fonctionnement déficient du rein.

OBSERVATION XIV

(Hôpital Saint-Antoine, salle DIEULAFOY, n° 18)

Malade âgé de 47 ans. Entré le 30 novembre 1934.

Néphrite dont le début remonte à trois ans et qui depuis quelques mois se manifeste par de gros troubles fonctionnels dont le malade se plaint actuellement :

—Céphalées tenaces, fatigue, asthénie, anorexie, diarrhée, pâleur, œdèmes des malléoles.

Albuminurie.

Etat à l'entrée :

Pâle, fatigué, hypothermique (temp. 36,6).

Syndrome urinaire : Albuminurie considérable : oscille entre 2,50 et 4,50 par litre;

Cylindres granuleux dans le culot de centrifugation.

Hématies.

Syndrome de rétention chlorurée : Œdèmes des malléoles et des paupières. Poids : 59 kg.

Syndrome cardio-artériel : Cœur normal. T. A. : 14-8.

Syndrome de rétention azotée : Urée 2,14, le 1^{er} décembre.

Par ailleurs, pas d'étiologie décelable : Wasserman = 0.

Anémie intense. Formule sanguine : G. rouges 2.900.000; G. blancs 13.000; Poly 43 %; Eosino 5; Baso 1; G. Mono 8; M. Monos 10; Lymphocytes 33.

Traitement : Pendant dix jours 1,50 de Théobromine puis pendant dix jours XXX gouttes de Scillarène.

En même temps, le malade est mis au Cynara en injections intraveineuses, à partir du 4 décembre : une injection quotidienne jusqu'au 24 décembre. Pendant cette période les œdèmes semblent disparaître cliniquement, mais le poids reste inchangé.

L'urée est à 2,14 le 1^{er} décembre.

1,48 le 8 —

1,15 le 12 —

1,04 le 18

0,96 le 24 —

On arrête à ce moment le Cynara.

Urée : 1,12 le 29 décembre.

0,95 le 4 janvier.

Albumine totale	34,95
Serine	11,26
Globuline	23,69
Azote non protéique	0,55
Albumines totales	67,7 %
Cholestérine	3,36

Le 8 janvier, urée : 1,43.

Le 10 janvier, on reprend le Cynara intraveineux pendant 20 jours.

Le 17 janvier, urée : 1,36.

Le 26 janvier, urée : 1,32.

L'état est meilleur, cependant il persiste quelques œdèmes et le poids est à 63 kg. le 3 février.

Le malade sort sur sa demande le 5 février 35.

En somme, pendant son séjour le chiffre de l'azotémie s'est abaissé de 2,14 à des chiffres variant entre 0,95 et 1,32. L'amélioration fonctionnelle a été considérable, l'anorexie, les céphalées sont très amenées.

L'anémie est également en régression, le chiffre des globules rouges passant de 2.900.000 le 6 décembre 34 à 3.700.000 le 2 février 35.

Seuls les œdèmes semblent avoir été peu influencés.

La thérapeutique a consisté essentiellement en Cynara, injectable du 4 au 24 décembre, puis 10 comprimés par jour de Cynara *per os*.

Cynara injectable du 10 au 31 janvier 35.

OBSERVATION XV

M. L. E., âgé de 67 ans, chauffeur.

Entre le 27 décembre 1934, dans le service de M. Trémolières, à Boucicaut, pour paralysie faciale gauche survenue dans la nuit du 21 au 22 décembre.

L'examen montre en effet une paralysie faciale gauche du type central et en plus une légère hémiparésie gauche avec signe de Babinski qui devait d'ailleurs disparaître rapidement.

Le cœur est normal, le pouls régulier, mais la tension artérielle est élevée : 18-9 au Vaguez.

Le Wassermann est négatif.

Les urines ne contiennent ni albumine ni sucre.

L'urée sanguine est au taux de 0 gr. 85 %.

Le traitement consiste :

1° Repos au lit, du moins les premiers jours.

2° Régime lacto-végétarien.

3° Du 27 décembre 34 au 6 janvier 35, onze injections sous-cutanées de 0 gr. 10 d'acétylcholine.

4° Du 7 janvier au 17 janvier 35, onze injections intra-veineuses de 5 cc. de Cynara.

Le 18 janvier, le malade complètement guéri quitte le service pour reprendre son travail de chauffeur.

La T. A. est alors à 12-6 1/2.

L'urée sanguine à 0 gr. 45.

OBSERVATION XVI

Mme D..., 53 ans, femme de ménage.

Entre dans le service du docteur Trémolières à Boucicaut, le 22 février 1935.

Elle se plaint : de crises d'étouffements survenant le soir; de dyspnée d'effort; d'une asthénie très marquée.

Elle a en outre :

Des troubles oculaires : mouches volantes devant les yeux.

Des troubles sensitifs : Fourmillements, sensation de doigt mort; cryesthésie; crampes musculaires.

Des troubles urinaïres : Pollakiurie nocturne.

Des troubles digestifs : Grande anorexie mais pas de vomissements, pas de diarrhée.

Rien à noter dans les antécédents, sinon que la malade a eu, un mois auparavant, une crise d'urémie.

Examen : Malade très pâle, un peu cireuse.

L'examen des divers organes les montre normaux; à l'exception du cœur :

Premier bruit assourdi,

Second bruit clangoreux.

et du foie qui déborde légèrement le rebord costal.

La T. A. (Vaquez) est de 12 1/2-9.

Le Wassermann est négatif dans le sang.

Les urines sont rares, 500 à 750 cc. par 24 heures. Elles contiennent de l'albumine.

L'urée sanguine, le 23 février 35, est très élevée : 2 gr. 30.

Du 23 février au 3 mars 35, la malade est laissée au régime lacté intégral et ne reçoit que de la théobromine, 1 gr. par jour. L'urée sanguine ne se modifie pas (2 gr. 20 le 2 mars), les signes fonctionnels restent les mêmes.

A partir du 4 mars 35, on la met au régime lacto végétarien et on commence les injections intra-veineuses de Cynara, 5 cc. Elle aura ainsi sans discontinuer, jusqu'au 8 avril 1935, trente injections de ce produit.

Il a été noté :

1° Une amélioration progressive de l'état général, ainsi que la disparition des signes fonctionnels. Le 8 avril, malgré les efforts

pour la retenir, la malade quitta le service, se considérant comme guérie.

2° Une reprise rapide de la diurèse :

Un litre du 1^{er} au 15 mars;

Un litre et demi à 2 litres, et même plus, à partir du 15 mars.

3° La disparition de l'albuminurie.

4° La chute de l'azotémie dont voici les chiffres successifs :

23/2/35..... 2 gr. 30

1/3/35..... 2 gr. 20

9/3/35..... 1 gr. 75

15/3/35..... 1 gr. 60

25/3/35..... 1 gr. 60

30/3/35..... 1 gr. 25

13/4/35..... 1 gr. 50

17/4/35..... 1 gr. 45

3/5/35..... 1 gr.

La malade avait quitté le service :

Cynara *per os*.

5° Un fait est un peu surprenant, la montée progressive de la tension artérielle :

12 1/2-9 à l'entrée.

15 1/2-8 le 15/3/35.

18 1/2-9 le 25/3/35.

OBSERVATION XVII

M. S. S. — Agé de 75 ans.

Ce malade a été hospitalisé 2 fois, à quinze jours d'intervalle, dans le service de M. Tremolières, à Boucicaut — chaque fois pour les mêmes troubles fonctionnels (céphalées-douleurs pré cordiales, douleurs abdominales, vomissements, lypothymies, etc.) en rapport avec hypertension et urémie.

1^{er} séjour, du 9 novembre 1934 au 13 décembre 1934.

T. A. (vaguez), 22-10 à l'entrée.

Urée sanguine : 1 gr. 10.

La thérapeutique a consisté successivement en spasmosédine-acecoline, hypotan et régime.

Le 5-12-34 : T. A. 20,15-7,5, urée?

2^e séjour : du 19 janvier 1935 au 6 mars 1935.

A l'entrée : urée sanguine : 0 gr. 95.

T.A. 19-9.

Traitement : même régime (lacto végétarien) qu'au cours du précédent séjour.

16 Injections intraveineuses de Cynara : 5 cc. Résultats : les si-

gnes fonctionnels s'amendent, l'urée sanguine tombe à 0,70, puis 0,40 % (le 26-2-35).

La T.A. est à 18-7 le 4 mars 35.

Le malade quitte le service.

OBSERVATION XVIII

Mme C., 70 ans, entre le 25-12-34 dans le service de M. TREMOLIERES, à Boucicaut, pour hypertension 22-10 au Vaquez, avec signes de légère défaillance cardiaque et azotémie : 0 gr. 75. Pas d'albuminurie. Wassermann négatif dans le sang, le traitement institué consiste en :

Digitaline : X gouttes de solution au millième pendant 6 jours, puis acétylcholine : 0 gr. 10 pendant 7 jours, en injections sous-cutanées.

Cependant les signes fonctionnels ne s'améliorent pas, la T. A. reste élevée 19-9 (13 jours après son entrée) et le taux de l'urée sanguine se maintient.

Du 10 janvier au 21, la malade reçoit 7 injections de 5 cc. de Cynara intraveineux.

Le 21 janvier la tension artérielle est à 15-7.

Le 23 janvier l'urée sanguine est de 0,40 0/00 et

Le 27 janvier la malade quitte le service, se considérant comme guérie.

Pendant son séjour à l'hôpital, le régime alimentaire fut le suivant :

lacté pendant la cure digitalique,

lacto végétarien par la suite.

OBSERVATION XIX

M. B., 58 ans, employé de bureau.

Est traité depuis plusieurs années pour des troubles en rapport avec une insuffisance rénale. Son azotémie se maintient aux environs de 0,60.

Le 20-10-34, à la suite d'un épisode grippal : subitement tombe dans le coma.

C'est un coma incomplet avec conservation de la sensibilité aux excitations extérieures fortes.

Malade pâle hypothermique.

Les pupilles sont en myosis.

Il y a une ébauche de respiration Cheynes-stokes.

Pas de signes neurologiques en foyer.

Les bruits du cœur sont normaux.

Le pouls est à 84.

La tension artérielle (Vaquez) 16/12.

Rien aux poumons.

Azotémie : 1 gr. 50.

Est soumis à 6 injections intraveineuses de *Cynara* cristallisé injectable, à raison de une ampoule de 5 cc. par jour.

Dès le deuxième jour :

Effacement du coma,

Ralentissement du pouls (76),

Température 37,5.

Le malade peut s'alimenter.

Le 8-10-34, retour à l'état normal.

Tension artérielle 14/10.

Azotémie 0,60.

Depuis cette époque jusqu'à maintenant l'état général est bien conservé.

OBSERVATION XX

Communiquée par le Docteur GR., fonctionnaire colonial, Dakar (Sénégal).

Malade âgé de 55 ans.

Vu pour la première fois en février 1934, pour un ensemble de signes, datant de plusieurs années, dont les uns font partie du tableau classique du petit brightisme : céphalée, vertiges, éblouissements, mouches volantes, doigts morts.

Dont les autres peuvent être considérés comme faisant partie d'un léger *syndrome d'insuffisance hépatique* : digestions lentes, somnolence post-prandiale, constipation, sub-ictère intermittent, obésité modérée.

Par ailleurs : tension artérielle : 18/13.

Urines :

Oligurie ..	900 à 1.000 grs. par 24 heures
Sucre.	0
Albumine.	0
Urée sanguine	0,65
Cholestérine.	2,10

Mars 1934, est soumis au traitement par le *Cynara*.

De mars à mai 1934, a ingéré : 160 *dragées de Cynara* en deux cures de 10 jours, à raison de 8 *dragées* par jour.

Dès la mise en œuvre du traitement : diurèse (1.500 à 1.800 cc.) deux jours après la première injection, et quatre jours après la première ingestion de *dragées*.

Rétrocession des manifestations, tant rénales qu'hépatiques, amélioration de l'obésité.

En mai 1934, chute considérable de : l'*urée sanguine* qui tombe à 0,45 et de la *Cholestérine* qui se chiffre à 1,80.

La cure est poursuivie sans interruption suivant les mêmes règles.

En septembre 1934, persistance de l'amélioration des symptômes

fonctionnels et subjectifs. Nouvelle amélioration du fonctionnement hépatorénal :

L'urée sanguine est à.....	0,35
La Cholestérine à.....	1,50

Ces résultats sont maintenus inchangés; en janvier 1935, le malade continue à fournir régulièrement de ses nouvelles.

En résumé, chez ce malade porteur d'une insuffisance hépato-rénale indiscutable, la thérapeutique au Cynara a déterminé dans de très rapides délais :

- une reprise de la diurèse,
- une chute nette et régulièrement progressive de l'azotémie,
- une baisse sensible de la cholestérinémie.

OBSERVATIONS XXI

Mme J., 66 ans, couturière, entre à l'hôpital le 7 mai 1935, pour dyspnée intense.

Début de cette dyspnée 3 semaines plus tôt. Installation lente, insidieuse, progressive de la gêne respiratoire. Parallèlement altération de l'état général : anorexie, asthénie.

En fait, la malade qui est gibbeuse (cypho-scoliose apparue à l'âge de 10 ans et traitée par corset plâtré) a toujours eu des crises de dyspnée et des crises de palpitations. Elle sait qu'elle a, depuis son enfance, une cardiopathie

On note encore dans ses antécédents une ictus il y a dix ans (1925), avec hémiplegie droite qui aurait rétrocedé en 48 heures sans laisser de traces.

Depuis janvier 1935, anorexie qui s'est progressivement accentuée; digestions lentes, difficiles; amaigrissement marqué (5 kilos).

Examen (7 mai 1935) :

Dyspnée très marquée, orthopnée;

Pâleur accentuée de la face; subictère des conjonctives;

Thorax déformé : cyphoscoliose.

Epanchement pleural droit remontant jusqu'à la clavicule, que la ponction exploratrice montre être un hydrothorax (placards endothéliaux).

Cœur : bruits très rapides, auscultation très difficile, probabilité de bruits de galop. Tension artérielle au Vaquez : 14-9.

Foie déborde légèrement le rebord costal. Pas d'œdème des membres inférieurs.

Urines : foncées, rares (250 cc.), pas d'albumine.

Glycosurie, pas de corps cétoniques.

Il n'a pas été fait à l'entrée, de dosage de l'urée sanguine.

L'importance de la dyspnée a fait pratiquer deux ponctions pleurales évacuatrices : la première, le 8 mai 1935 : 1 litre; la deuxième, le 15 mai 1935 : 250 cc.

Du 7 mai au 17 mai : traitement digitalique, plus théobromine, plus solucamphre. La diurèse reste basse : 250 cc.; la dyspnée persiste malgré l'évacuation du liquide pleural et la malade se plaint d'une sensation pénible, de malaises persistants qu'elle définit mal.

Le 15 mai, dosage de l'urée sanguine : 0 gr. 780 pour 0/00.

A partir du 18 mai 1935, le régime restant le même (lacto végétarien), on institue un traitement par le Cynara intraveineux; 5 cc. par jour, pendant 10 jours.

Très rapidement la malade se sent améliorée. La dyspnée diminue, la diurèse augmente, atteignant rapidement 750 cc., 1 litre, et surtout la malade ressent un mieux-être inaccoutumé, manifeste une euphorie de bon aloi. L'appétit réapparaît. Les malaises digestifs disparaissent.

Le 27 mai 1935 l'urée sanguine est à 0 gr. 320.

OBSERVATION XXII

M. B., 71 ans, journalier.

Entre à l'hôpital le 8 mai 1935 pour une perte de connaissance subite dans la rue. Atteint depuis très longtemps de bronchite chronique avec emphysème et crises asthmatiformes.

Depuis 3 ou 4 ans, petits signes classiques du brightisme, qui existent très marqués à l'entrée du malade dans le service.

Céphalée, vertiges, bourdonnements d'oreilles, brouillards devant les yeux, crampes dans les doigts.

Examen :

Bronchite diffuse bilatérale.

Artériosclérose généralisée.

Hypertension : 18 1/2-12 au Vaquez.

Pas de signes neurologiques.

Pollakiurie, pas d'albuminurie.

Le 10 mai 1935, azotémie : 1 gr. 10 0/00.

Du 10 au 19 mai 1935, 10 injections intraveineuses de 5 cc. de Cynara (régime lacto-végétarien).

Le 20 mai 1935, urée sanguine : 0 gr. 50.

Parallèlement disparition des signes fonctionnels.

OBSERVATION XXIII

Communiquée par le D^r REBOUL, de Paris.

Mme G. A., 48 ans, consulte en septembre 1934 pour : Nausées matutinales, légère inappétence, digestions lentes, alternatives de diarrhée et de constipation.

Dyspnée.

Tous phénomènes apparus depuis 10 mois (ménopause).

Antécédents :

Ictère à l'âge de 34 ans.

Deux fausses couches spontanées.

Ascendant : mère hépatique.

Examen :

Malade obèse.

Foie volumineux.

Xanthome plan de l'angle interne de l'œil droit.

Subictère conjonctival.

Autres appareils normaux.

Bordet-Wassermann, Hecht et Desmoulières, négatifs.

Cholestérine sanguine : 2 gr. 35.

Traitement :

Cynara intramusculaire, une ampoule chaque jour pendant 20 jours; régime non cholestérinogène.

En un mois ne persiste plus que la lenteur des digestions.

Cholestérine sanguine : 1 gr. 78.

OBSERVATION XXIV

Communiquée par le D^r REBOUL, de Paris.

M. J. P., 28 ans, consulte en juin 1934 pour douleurs subaiguës siégeant depuis deux mois environ aux genoux, aux chevilles, aux poignets. Parfois, myalgies lombaires. Saigne souvent du nez. Céphalée post-prandiale, brûlures gastriques après les repas. Constipée chronique. Oligurie, urines très foncées.

Antécédents :

Sujet depuis toujours aux migraines et à l'urticaire.

Ascendants nettement arthritiques.

Examen :

Teinte subictérique nette des muqueuses et des téguments; début de xanthelasma des paupières. Foie débordant de un travers de doigt le rebord costal. Tension artérielle (Vaquez) : 12 1/2-8.

Rien d'autre à signaler.

Traitement :

Cynara intraveineux tous les 2 jours sans aucune autre médication (seulement régime non cholestérinogène).

Au bout de la cinquième injection, disparition complète des phénomènes douloureux. On continue pour parfaire le traitement jusqu'à concurrence de 10 injections, puis nous conseillons de prendre régulièrement 10 jours par mois 2 comprimés de Cynara par repas.

Le teint s'est éclairci, les urines également qui sont beaucoup plus abondantes, selles normales, et cela un mois seulement après le début du traitement intramusculaire.

Malade revu depuis en excellent état; n'a plus ni arthralgies ni myalgies.

OBSERVATION XXV

Communiquée par le D^r REBOUL, de Paris.

Mme L. P., 56 ans, consulte en juillet 1934 pour petits signes de brightisme apparus depuis 6 mois : Céphalée légère, crampes, douleurs lombaires, doigt mort, dyspnée légère à l'effort, oligurie.

Antécédents :

Typhoïde à l'âge de 24 ans, ménopause à 49 ans.

Examen :

Légère pâleur.

Tension artérielle : 14 1/2-9 1/2.

Cœur normal.

Autres appareils normaux.

Cependant, traces d'albumine dans les urines.

Urée sanguine à 0 gr. 68.

Traitement :

Mise d'emblée au Cynara intramusculaire avec alimentation hypoazotée; au bout d'un mois (2 séries de 12 injections de Cynara) : disparition complète des signes subjectifs.

Urée sanguine 0,44.

Revue depuis sans changement appréciable.

OBSERVATION XXVII

M. F. A., âgé de 55 ans, manœuvre en chômage, entre le 20 novembre, dans le service de M. TREMOLIERES, à Boucicaut, pour de violentes douleurs lombaires.

Le malade avait eu de semblables douleurs sept ans auparavant qui avaient été considérées comme rhumatismales et traitées comme telles.

L'épisode actuel a débuté il y a un mois environ. D'abord peu accentuées, n'empêchant pas le malade de marcher; les douleurs ont augmenté peu à peu d'intensité, au point, depuis quelques jours, d'obliger le patient à garder le lit et de lui interdire tout repos, même la nuit.

Ces douleurs sont continues; elles prédominent à gauche et irradient parfois dans les cuisses.

Parallèlement diminution considérable de l'appétit.

Rien de notable dans les antécédents.

A cette époque, l'examen de la région lombaire montre seulement un certain degré de contracture des muscles spinaux. Il n'est noté ni rigidité du segment dorso lombaire, ni point douloureux vertébral fixe, ni déformation vertébrale, les reins ne sont pas sentis à la palpation. L'examen du cœur, des poumons et des organes abdominaux

ne montre rien d'anormal. La tension artérielle est de 14-9 au Vaquez.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux. Il n'y a pas de signe de Babinski. Pas d'œdème des membres inférieurs.

On s'en tiendrait volontiers au diagnostic de douleurs rhumatismales si l'analyse systématique des urines ne montrait une albuminurie importante.

En effet, le 21 novembre 1934, l'examen des urines donne :

Urines rares	250 cc. par 24 h.
Albumine	3 gr. 85 0/00
Sang	0
Pas de cylindres, pas d'hématies, quelques leucocytes, quelques cellules endothéliales.	

A la même date : urée sanguine 0 gr. 72. Epreuve de la phénosulfone phtaléine 25 0/00. Le malade est au régime lacto-végétarien hypochloruré et reçoit du 23 novembre au 13 décembre 1934, 11 injections intraveineuses de Cynara de 10 cc. chacune.

La diurèse remonte rapidement à un litre, s'y maintient, atteint même, certains jours, 2 litres.

L'albumine se maintient à des taux variables (maximum 4 gr. 0/00 — minimum 1 gr. 40 0/00).

En revanche l'azotémie baisse franchement : 0 gr. 44 le 5 décembre, 0 gr. 15 le 14 décembre.

Elle devait, ultérieurement, en l'absence de tout traitement par le Cynara remonter à 0 gr. 35 0/00 (21-1-35).

A cette époque, d'ailleurs, le diagnostic s'était modifié ou, en tout cas, complété : la persistance des douleurs et l'apparition des signes tels que :

- Diminution de la lordose lombaire normale,
- Rigidité du segment vertébral dorso-lombaire,
- Point douloureux fixe au niveau de D 12,
- Recul léger de cette vertèbre,

Légère exagération des réflexes rotuliens, avaient fait penser à un mal de Pott dorso-lombaire que confirma la radiographie.

Le malade fut alors confié au chirurgien et perdu de vue.

OBSERVATION XXVIII

M. J. A., 22 ans, employé de bureau, est atteint de tuberculose rénale unilatérale gauche, diagnostiquée en janvier 1935, par le D^r D...

Ce malade a été réformé en octobre 1934 pour albuminurie, séquelle de néphrite scarlatineuse de l'enfance.

Le 25-2-35, l'examen des urines révèle :

- De la pyurie;
- Des B.K.

Diurèse	1 1/280
Concentration uréique	2 gr. 75
Débit uréique	11 gr. 28
Urée sanguine	0 gr. 41
Constante d'Amhard	0 gr. 155

L'exploration fonctionnelle de chaque rein donne :

Pour le rein droit (sain) :

Concentration uréique	14 gr. 07
Débit uréique	8 gr. 11
Élimination NaCl	27 gr.

Pour le rein gauche (lésé) :

Concentration uréique	6 gr.
Débit uréique	0 gr. 48
Élimination NaCl	

L'examen somatique du malade est satisfaisant.

Il n'y a pas de lésions bacillaires viscérales cliniquement décelables.

Rien aux poumons.

Foie et rate normaux.

Appareil cardio-vasculaire indemne. Tension artérielle 14-8.

Système nerveux normal.

Antécédents :

Néphrite scarlatineuse à l'âge de 10 ans, qui a laissé comme séquelle une albuminurie légère, mais persistante.

Traitement :

A partir du 27/2/35, reçoit quotidiennement 5 cc. de *Cynara* injectable par voie intraveineuse.

Le 28/2/35 :	Diurèse.....	2 1/215
Le 1/3/35 :	Diurèse.....	2 1/350
Le 2/3/35 :	Diurèse.....	2 1/600
Le 3/3/35 :	Diurèse.....	2 1/500
	Concentration uréique....	8 gr. 75
	Débit uréique	21 gr. 87
Le 4/3/35 :	Diurèse.....	2 1/250
	Concentration uréique....	10 gr.
	Débit uréique	22 gr. 50
Le 5/3/35 :	Diurèse.....	2 1/500
	Concentration uréique....	9 gr.
	Débit uréique	22 gr. 50
Le 6/3/35 :	Diurèse.....	2 1/650
	Concentration uréique....	9 gr.
	Débit uréique	23 gr. 85

A la date du 7 mars 1935, le malade a reçu 9 injections intraveineuses de 5 cc. chacune de *Cynara* intraveineux injectable.

Au bout de 9 jours de traitement :

La diurèse passe de.....	1200 cc. à 2800 cc.
La concentration uréique de.....	8 gr. 75 à 9 gr. 87
Le débit uréique de.....	11 gr. 28 à 26 gr. 30
L'urée sanguine passe de.....	0 gr. 41 à 0 gr. 37
La constante d'Ambard de.....	0 gr. 155 à 0 gr. 07

Le 8/3/35, le malade subit une néphrectomie gauche. Pas de Cynara.

Diurèse	275 cc.
Concentration uréique	10 gr. 25

Le 9/3/35, le malade reçoit 2 ampoules de 5 cc. de Cynara I. V.

Diurèse	350 cc.
Concentration uréique	30 gr.
Débit uréique	10 gr. 50

A partir de ce jour, le Cynara est supprimé définitivement. Les examens d'urine en série révèlent une diurèse qui se maintient encore 5 jours après l'intervention aux environs de 1.500 cc. par jour et une concentration uréique aux environs de 25 gr. Aucun accident post-opératoire n'a été noté.

Le 23/3, la convalescence s'est établie rapidement, le malade en parfait état, s'apprête à laisser la clinique. La diurèse se maintient autour de 2 litres; la concentration uréique aux environs de 16 grammes.

CONCLUSIONS. — Le Cynara I. V. a permis, par un traitement pré-opératoire d'améliorer dans des proportions considérables le fonctionnement rénal d'un malade porteur d'une tuberculose rénale unilatérale et d'une néphrite albumineuse simple. Grâce à lui, la néphrectomie n'a été suivie d'aucun incident ou accident.

OBSERVATION XXIX

M. C., 34 ans.

Entre à Laënnec, service du D^r RAMOND, le 12/6/34, pour néphrite aiguë, suite d'angine.

Le 22/6/34 : *urée sanguine*..... 2,57

Du 22/6/34 au 14/7/34 reçoit :

22 injections intraveineuses de Cynara cristallisé injectable, à raison de 1 ampoule de 5 cc. par jour.

Dès les premières injections, la diurèse passe de 1.000 à 3.000 cc. et se maintient par la suite entre 2.000 et 3.000 cc. par 24 heures.

Les dosages en série de l'azotémie révèlent :

26/6/34 : Azotémie	0,75
30/6/34 : Azotémie	0,43
13/7/34 : Azotémie	0,33
24/7/34 : Azotémie	0,25

Le malade sort de l'hôpital le 25/7/34.

Il est revu en consultation le 30/4/34.

Le 30/7/34. Azotémie à 0.50.

CONCLUSION. — Dans un cas de néphrite aiguë avec azotémie élevée et oligurie, le traitement par le *Cynara* cristallisé injectable, à raison de 1 ampoule de 5 cc. intraveineuse par jour, a déterminé :

1° Une reprise de la diurèse immédiate et abondante;

2° Une baisse progressive de l'azotémie qui, de 2 gr. 57 au début du traitement se maintient à 0,50 après une cure de trois semaines.

OBSERVATION XXX

Mme M. F., 40 ans.

Insuffisance cardiaque grave; néphrite aiguë avec oligurie extrême, vomissements, inappétence absolue, température élevée.

Azotémie : 1 gr. 80.

Goutte à goutte glucosé rectal et *Cynara* matin et soir intra-musculaire.

Atténuation rapide (en 48 heures) de tous les symptômes.

L'azotémie tombe à 0 gr. 35. (1).

Si nous essayons maintenant, à la faveur de ces observations, de résumer et de classer les résultats obtenus en injectant de l'extrait de *Cynara*, nous devons étudier successivement : son effet sur le taux de l'urée sanguine; son effet sur le taux de la Cholestérine; ses effets sur les signes cliniques proprement dits.

3) EFFET SUR L'URÉE SANGUINE

Le *Cynara* en injection, comme d'ailleurs le *Cynara per os*, augmente d'une façon quasi-constante la diurèse, et souvent dans des proportions considérables. Cette augmentation de la diurèse s'accompagne toujours d'une augmentation de concentration uréique urinaire; et, de ce fait, il résulte un accroissement considérable de l'élimination de l'urée.

Il est intéressant de noter qu'il se passe ce que nous verrons se produire pour les hypercholestérinémies moyennes, à savoir que, malgré l'augmentation de la diurèse et malgré l'augmentation parallèle de l'élimination uréique urinaire, il y a au début du traitement, sous l'effet des premières injections, une véritable poussée azotémique pouvant atteindre un

(1) Le *Cynara* injectable ou *per os* employé dans toutes les observations est le Chophytol injectable ou *per os*.

taux élevé. Mais, fait encore intéressant, cette poussée urémique initiale ne s'accompagne jamais d'une aggravation des signes cliniques; il y a au contraire dès le début une amélioration manifeste des signes fonctionnels précédemment observés. D'ailleurs, cette poussée azotémique est toujours passagère; au bout d'une dizaine de jours environ, on voit baisser de nouveau le taux de l'urémie, ce qui était à prévoir car l'augmentation de l'excrétion uréique est toujours considérable par rapport à l'augmentation de l'urée sanguine, de telle sorte qu'il y a presque toujours dès le début un abaissement notable de la constante d'AMBARD.

B) EFFET SUR LA CHOLESTÉRINE

Pour ce qui est de la Cholestérine, il faut distinguer deux cas :

1° Les sujets à très forte hypercholestérimémie qui voient très rapidement baisser le taux de la Cholestérine en même temps qu'augmente le pouvoir cholestérolitique de leur sérum.

2° Les sujets dont l'hypercholestérimémie est moyennement élevée (au-dessous de 3 grammes) ou même normale, mais qui sont cliniquement surchargés de Cholestérine. On assiste dans ce cas, comme nous l'avons vu au chapitre expérimental, à un véritable cycle de la Cholestérine qui est liée très étroitement aux variations du pouvoir cholestérolitique et suivant le moment auquel on pratique le dosage de contrôle en cours de traitement, il n'est pas rare de trouver un chiffre de cholestérine élevé, alors même que les signes fonctionnels paraissent sensiblement améliorés. Cela n'est pas surprenant; sous l'effet du traitement, le pouvoir cholestérolitique du sérum devient positif, le sérum dissout un surcroît de Cholestérine, et cette surcharge ne sera que momentanée, les émonctoires se chargeant très rapidement d'éliminer la Cholestérine en excès. Un tel phénomène d'ailleurs n'inquiétera pas si l'on a soin de demander parallèlement au dosage de la Cholestérine une étude du pouvoir cholestérolitique, puisque les hypercholestérimémies en cours de traitement se différencient des hypercholestérimémies pathologiques en ce sens que, contraire-

ment à la plupart de celles-ci, elles n'ont pas de tendances précipitantes. L'expérience a montré que cette décharge de cholestérine ne présentait absolument aucun danger, et il n'a jamais été observé le moindre trouble même au moment de plus fortes poussées; souvent même, c'est à cette période qu'on a pu élargir le régime des malades en traitement.

C. — EFFETS SUR LES SIGNES CLINIQUES PROPREMENT DITS.

Il est difficile, dans le plus grand nombre de ces observations, de faire la part de ce qui revient à l'amélioration du métabolisme azoté et de ce qui revient au métabolisme des lipides, au cours du traitement par le *Cynara*.

TIXIER, Marcel ECK et Mlle CHRISTOPHE ont montré la fréquence avec laquelle on rencontre une hypercholestérinémie dans certains cas où la clinique fait penser à un tableau de néphrite chronique, l'abaissement du taux de la Cholestérine s'accompagnant dans tous les cas d'une amélioration et même d'une disparition complète de ce qu'il est classique, depuis DIEULAFOY, d'appeler les petits signes de l'urémie.

Le produit injectable exerce une heureuse influence sur tous les troubles habituellement présentés par les polyscléreux, brightiques, ou insuffisants hépatiques.

Parmi les troubles fonctionnels améliorés, ce sont les vertiges qui paraissent les premiers et les plus radicalement influencés.

Pour ce qui est des troubles plus particulièrement en rapport avec l'hypercholestérinémie, ou, plus exactement, avec une imprégnation considérable des tissus par le cholestérol, on a pu noter :

Une amélioration fonctionnelle dans son ensemble;

Une régression radiologique de plaques aortiques calcaires qui, comme on le sait, ne se développent que sur un lit de Cholestérine;

La régression de troubles oculaires, l'amélioration de la rétinite;

L'amélioration de troubles encéphaliques en rapport avec l'athérome;

L'atténuation des phénomènes parétiques des membres;

L'amélioration des phénomènes d'artérite des membres inférieurs, amélioration qui a pu se traduire, dans certains cas, par l'apparition d'oscillations au PACHON dans des zones muettes antérieurement.

Nous avons noté, dans plusieurs cas, la chute de la tension artérielle dans des proportions telles que nous devons penser que le repos et le régime ne sont pas seuls en cause.

Nous voulons encore insister sur un phénomène assez curieux qui est fréquemment observé au cours du traitement par le *Cynara* des néphrites chroniques et des hypercholestérolémies, c'est, souvent dès les premières injections, à la période même où nous avons noté cette augmentation de l'urée ou du cholestérol dans le sang, un bien-être exceptionnel ressenti par les malades, une sensation d'euphorie, qu'il est difficile d'expliquer, mais qui est le premier signe incontestable d'une amélioration clinique.

Dans plusieurs cas de néphrites aiguës, nous avons noté les bons effets du *Cynara* sur tous les éléments constitutifs du syndrome.

D

Nous croyons intéressant de terminer cet exposé clinique par un bref résumé d'un travail que M. TIXIER vient de consacrer à l'emploi du *Cynara* en médecine infantile et à son heureuse influence sur la stimulation des fonctions hépatorénales de l'enfant. Un tel article confirme tout ce que nous avons dit sur l'extrait du *Cynara* et montre ce qu'on est en droit d'attendre d'une thérapeutique par cet extrait judicieusement appliqué.

Nous laissons délibérément de côté ce que cet auteur dit du traitement des différentes formes d'insuffisance hépatique pour nous attarder à ce qui entre plus spécialement dans le cadre de notre travail, c'est-à-dire les cas où les fonctions rénales doivent être stimulées.

1° Dans un cas d'anurie par ingestion de substance toxique (sédormid) chez un enfant de trois ans et demi, le *Cynara injectable* a rétabli la diurèse et fait disparaître le coma en moins de quarante-huit heures. L'auteur fait remarquer avec beaucoup de raison qu'une telle thérapeutique, si son effica-

citée se confirme dans d'autres cas semblables, ou dans des cas d'anurie post-opératoire, aura bien des avantages, surtout si elle évite de recourir à la décapsulation des reins, intervention qui ne donne pas toujours d'excellents résultats.

2° Dans un cas de néphrite aiguë très grave (anasarque, état subcomateux, hématuries, oligurie, albuminurie, urée sanguine à 4 grammes), la guérison (avec chute de l'urée à 0,60, puis 0,27) a été obtenue par injection intramusculaire de *Cynara*;

3° L'action est également favorable chez les jeunes cardiopéniques; elle facilite et hâte la guérison;

4° De même, dans un certain nombre de cas infectieux graves de l'enfance (pneumonie, fièvre typhoïde, coma diabétique) s'accompagnant d'oligurie, le *Cynara* a toujours donné d'excellents résultats en augmentant la diurèse;

5° Enfin, Tixier a pu essayer cette thérapeutique dans deux cas de néphrose lipoïdique grave. Dans l'un et l'autre cas, les injections de *Cynara* ont fait disparaître les œdèmes et fait baisser l'albuminurie. On ne peut certes pas parler de guérison, mais les résultats obtenus n'en sont pas moins intéressants.

E

Ceci étant, nous pouvons résumer et préciser comme suit les indications de la *Cynarathérapie* :

1° Chez l'adulte, on pourra l'appliquer :

Dans presque tous les cas d'insuffisance hépatique aiguë ou subaiguë, associée ou non à une insuffisance rénale;

Dans tous les cas où paraît en cause l'hypercholestérolémie ou, mieux, la surcharge des tissus en cholestérol; en particulier, dans l'artério-sclérose et dans l'athérome. Les phénomènes hémiplegiques, et parétiques en général, les hypertensions, les troubles oculaires, les syndromes pseudo-bulbaires, bénéficient toujours d'un cure de *Cynara*; de même l'artérite sénile et l'aortite;

Les néphrites chroniques sont toujours améliorées; le syndrome urémique et le syndrome hypertensif, associés ou non, sont l'indication majeure de la *Cynarathérapie*; mais les syndromes albuminuriques et œdémateux peuvent aussi en

tirer profit. Le coma urémique, aboutissant à ces syndromes, peut être lui-même une indication;

Dans des cas comme la tuberculose rénale, elle sera d'un excellent secours et pourra permettre l'intervention;

Dans les néphrites aiguës, quelle que soit leur cause, infectieuse ou toxique, il semble que l'extrait d'artichaut soit toujours un adjuvant utile;

2° Chez l'enfant, on pourra l'utiliser avec de bons résultats dans tous les cas où les fonctions hépato-rénales sont déficientes; en particulier :

Dans les néphrites infectieuses, scarlatineuses surtout, aiguës ou chroniques;

Dans les anuries toxiques ou post-opératoires;

Dans les insuffisances cardio-rénales;

Dans les états infectieux graves avec oligurie;

Peut-être, enfin, dans les néphroses lipodiques.

3° Il nous est impossible, dans l'état actuel de la question, de préciser s'il existe des contre-indications à la *Cynarathérapie*. Ce que nous pouvons dire seulement, c'est que ce traitement a toujours été bien supporté dans tous les cas où nous l'avons employé ou vu employer. Il est bien certain que certaines insuffisances rénales associées à une décompensation cardiaque très avancée, ou certaines insuffisances hépato-rénales, comme celles que traduisent les ictères graves terminant les cirrhoses, n'en tirent en général aucun profit; mais ces cas particuliers ne constituent pas, à proprement parler, des contre-indications, en ce sens que la *Cynarathérapie* ne nous a pas paru dangereuse, mais seulement inutile; autrement dit, l'extrait d'artichaut n'agira que si le foie est encore capable d'être stimulé et si le pouvoir concentrateur du rein permet l'élimination uréique.

4° Nous ne doutons pas, d'ailleurs, que ne s'élargisse le champ d'action de l'extrait d'artichaut, et plus particulièrement du principe actif cristallisé injectable dont nous venons d'étudier les effets expérimentaux et cliniques.

Ce produit, en effet, n'est pas toxique; il est facilement maniable, et même par voie veineuse, il n'entraîne aucun phénomène de choc.

La posologie habituelle en est la suivante :

Ampoules de 5 cc. d'une solution à 2 % du principe actif cristallisé;

Une injection tous les jours ou tous les deux jours; voie intraveineuse ou intramusculaire, au besoin voie sous-cutanée, mais celle-ci peut être un peu douloureuse;

Le plus souvent, série de 12 injections.

Mais on peut, sans inconvénient : aller jusqu'à 10 et même 15 cc. par injection; augmenter le nombre d'injections de chaque série; rapprocher au besoin les séries les unes des autres.

Il sera toujours utile entre deux séries d'injections et, à la fin de la dernière série, de maintenir et de compléter les résultats obtenus par le produit injectable en établissant des cures intercalaires d'extrait sec de suc épuré et désalbuminé de feuilles d'artichaut, actif par voie buccale (6 à 9 dragées par jour, dosées à 0,20).

CHAPITRE V

Dans ce dernier chapitre, nous allons tenter :

A) *D'établir un parallélisme entre les faits cliniques et les faits expérimentaux;*

B) *De préciser la valeur sémiologique des chiffres d'urée et de Cholestérine dans le sérum sanguin;*

C) *D'établir une synthèse des actions pharmacodynamiques du Cynara.*

A. — PARALLÉLISME ENTRE LES FAITS EXPÉRIMENTAUX ET LES FAITS CLINIQUES

S'il était permis de parler d'expérimentation en clinique humaine, nous aurions pu confondre ce chapitre avec le chapitre II. En effet, après s'être assuré de l'inocuité du principe actif du *Cynara* sur l'animal, TIXIER, de SEZE et ECK ont pu poursuivre chez l'homme, d'une façon très rigoureuse, l'action du produit.

Nous reproduisons ici, à la suite, 4 courbes indiquant les résultats obtenus chez des sujets soumis à l'extrait cristallisé injectable de *Cynara*. Si nous publions ces quatre courbes, ce n'est pas par suite d'un choix parmi les cas observés; elles représentent avant tout les quatre premiers cas qui furent soumis à cette thérapeutique, et cela dans les mêmes conditions d'hygiène et de diététique.

Sur ces courbes, nous retrouvons les mêmes accidents correspondant aux mêmes phénomènes que ceux observés au

cours de l'expérimentation sur l'animal, l'hyperuréogénèse et l'augmentation du pouvoir cholestérolytique.

1° LE CYCLE DE L'URÉE.

L'hyperuréogénèse. — Dans le cas n° 1 (planche n° 13), l'urée sanguine passe de 0,37 à 0,50; l'élimination uréique, de 11 gr. 20 à 20 grammes; la concentration, de 7 gr. 5 à 13 gr. 22.

Secondairement, l'urée sanguine s'abaisse à 0 gr. 25, malgré une reprise d'une alimentation azotée plus riche qui fait passer l'élimination uréique journalière à 25 grammes, le chiffre de la concentration devant atteindre 17 gr. 25; parallèlement le constante tombe de 0,158 à 0,07.

Dans le cas n° 2 (planche n° 14), l'hyperuréogénèse est signée par la montée de l'urée sanguine de 0,46 à 0,71; l'urée urinaire monte de 9 gr. 20 à 18 gr. 25. Finalement l'urée retombe à 0 gr. 35 et la constante s'abaisse de 0,20 à 0,13. Dans ce cas où le rein était intensément touché, un essai d'élargissement du régime a entraîné une légère montée de la constante à 0,15.

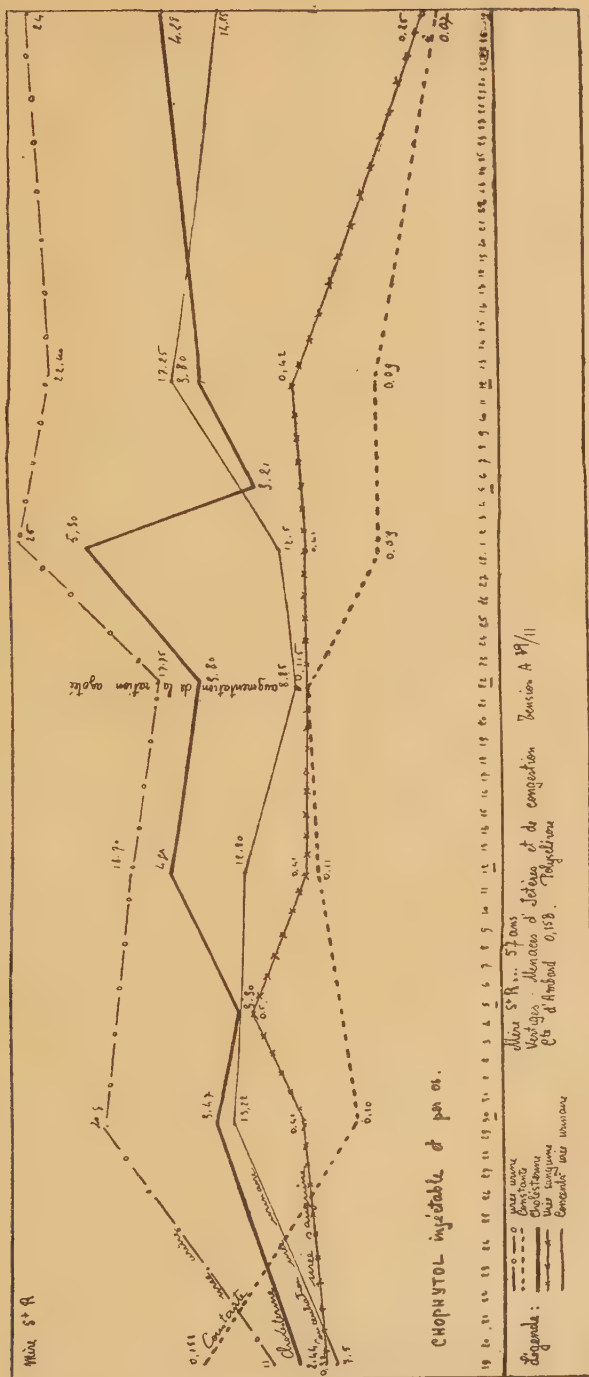
Dans le cas n° 3 (planche n° 15), l'urée sanguine commence par descendre de 0,65 à 0,55, puis se fait la poussée uréogénique qui entraîne une montée à 0,75. Secondairement, l'urée tombe à 0,45. La concentration uréique passe de 16 à 21, la constante tombe de 0,17 à 0,10.

Dans le cas n° 4 (planche n° 16), l'urée sanguine, après être montée à 0,46, retombe à 0,34, mais l'urée éliminée passe de 9 gr. 10 à 16 gr. 08; la constante s'abaisse de 0,18 à 0,10.

Dans ces quatre cas concernant des sujets aux reins sérieusement lésés, la poussée uréogénique n'a pas sa signature dans la seule élimination urinaire; on la retrouve dans le taux de l'urée sanguine. Il faut noter qu'en général, la poussée uréogénique est précoce, précédant le plus souvent les modifications du cholestérol. Notons pourtant que, dans la courbe n° 15, la décharge uréique a été retardée, précédé même d'une légère baisse; un fait analogue apparaît sur la courbe n° 17.

L'origine de l'urée : la rétention tissulaire. — Cette augmentation de l'urée éliminée s'est fait sans apport exogène, et

PLANCHE XIII



il faut donc admettre, avec M. TIXIER, qu'il y avait réellement une rétention azotée tissulaire, laquelle a été d'abord uréifiée, puis éliminée sous l'influence de la stimulation hépatique et rénale. Le fait que ces malades se sentaient nettement améliorés au moment où leur urée sanguine atteignait le maximum est bien en faveur de la transformation de composés azotiques difficilement éliminables en urée moins toxique plus diffusible.

L'observation suivante vient bien illustrer cette question de la rétention azotée tissulaire (planche n° 17).

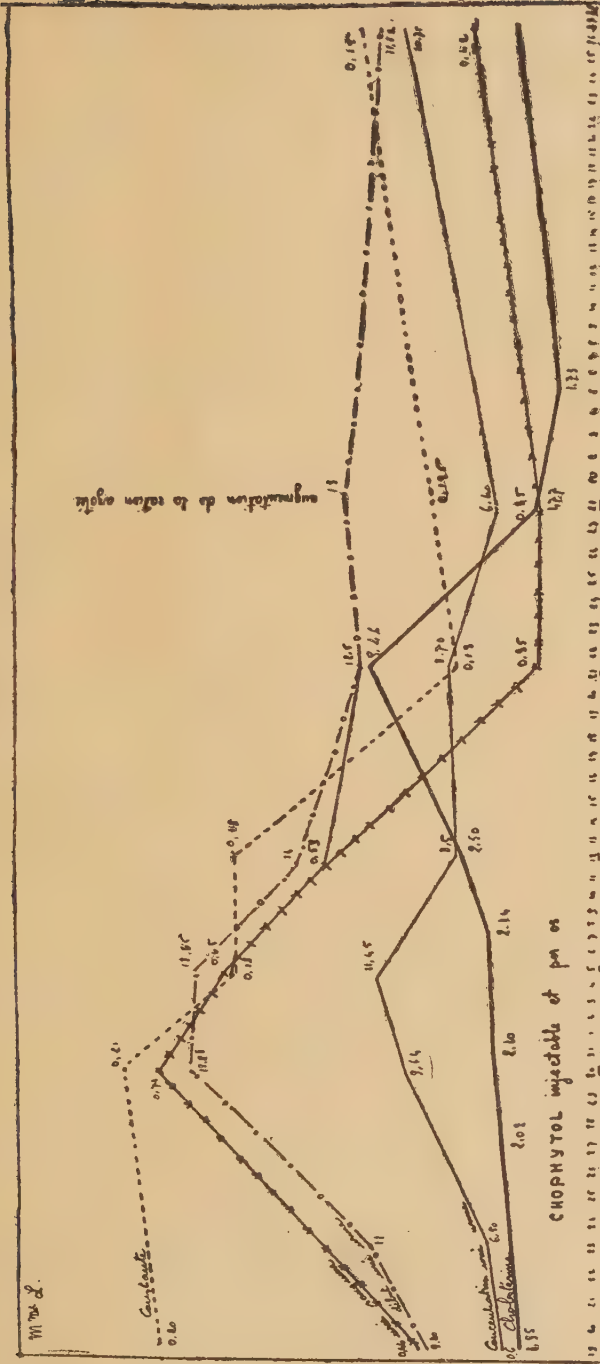
Mme G. ..., 83 ans, présentait le tableau clinique le plus complet de l'urémie grave, asthénie progressive, oligurie, sécheresse de la bouche, anémie, vomissements, surtout céphalée insupportable continue, empêchant le sommeil. L'urée sanguine est à 1 gr. 32, l'élimination urinaire avait cette particularité de ne jamais dépasser la concentration de 7 grs, quel que soit le régime (presque uniquement lacté à l'époque). Mise aux injections de *Cynara*, la malade ne tarda pas à être améliorée, la céphalée disparaît, l'inappétence totale cesse, les muqueuses sont humides. L'urée sanguine, après être descendue à 1 gr. 10, après les premiers jours de traitement monte rapidement à 1 gr. 48. Après cette décharge uréique qui ne pouvait être attribuée à aucune origine exogène, le taux de l'urée sanguine redescend progressivement à 0 gr. 60. A ce moment la malade est perdue de vue pendant 3 mois. La malade présente alors les mêmes symptômes de rétention azotée, toxique, que tout au début de son observation.

Pourtant le chiffre d'urée sanguine est inchangé, 0 gr. 60. Nous remettons la malade au *Cynara* injectable, sans changer son régime et très rapidement disparaissent tous les phénomènes toxiques, tandis que l'urée sanguine monte jusqu'à près de 1 gr. (0,96). Cette décharge uréique concomitante de l'amélioration clinique obtenue par deux fois sur cette malade, toujours soumise au même régime éliminant d'une façon constante le même chiffre d'urée est pour nous la preuve que l'hyperuréogénèse due au *Cynara* peut s'effectuer au dépend d'une rétention azotée tissulaire toxique. A la fin de la deuxième cure l'urée sanguine était redescendue à 0 gr. 65 et l'état général se maintenant satisfaisant, il fut possible d'envisager un régime moins strict dans la mesure où pouvait le permettre des reins presque totalement bloqués.

2° Le cycle de la Cholestérine.

Dans le cas n° 1 (planche n° 13), la Cholestérine monte jusqu'à 5 gr. 30 avant d'amorcer la courbe descendante.

PLANCHE XIV



MADAME L., 69 ans. — Syphilis ancienne. Azotémie. Tension A26/14. Albuminurie. Cte d'Ambard 0,20. Accidents oculaires graves. Vertiges. Polysclérose.

Constante.
 O—O—O— Urée urinaire.
 —X—X—X— Urée sanguine.

Cholestérine.
 ———— Concentration urée urine.

Dans le cas n° 2 (planche n° 14), le taux de la Cholestérine atteint 3 gr. 46, pour retomber à 1 gr. 73;

Dans le cas n° 3 (planche n° 15), la cholestérine monte à 2 gr. 74, pour retomber à 1 gr. 29.

Dans le cas n° 4 (planche n° 16), il passe à 3 gr. 04, pour redescendre à 2 gr. 32;

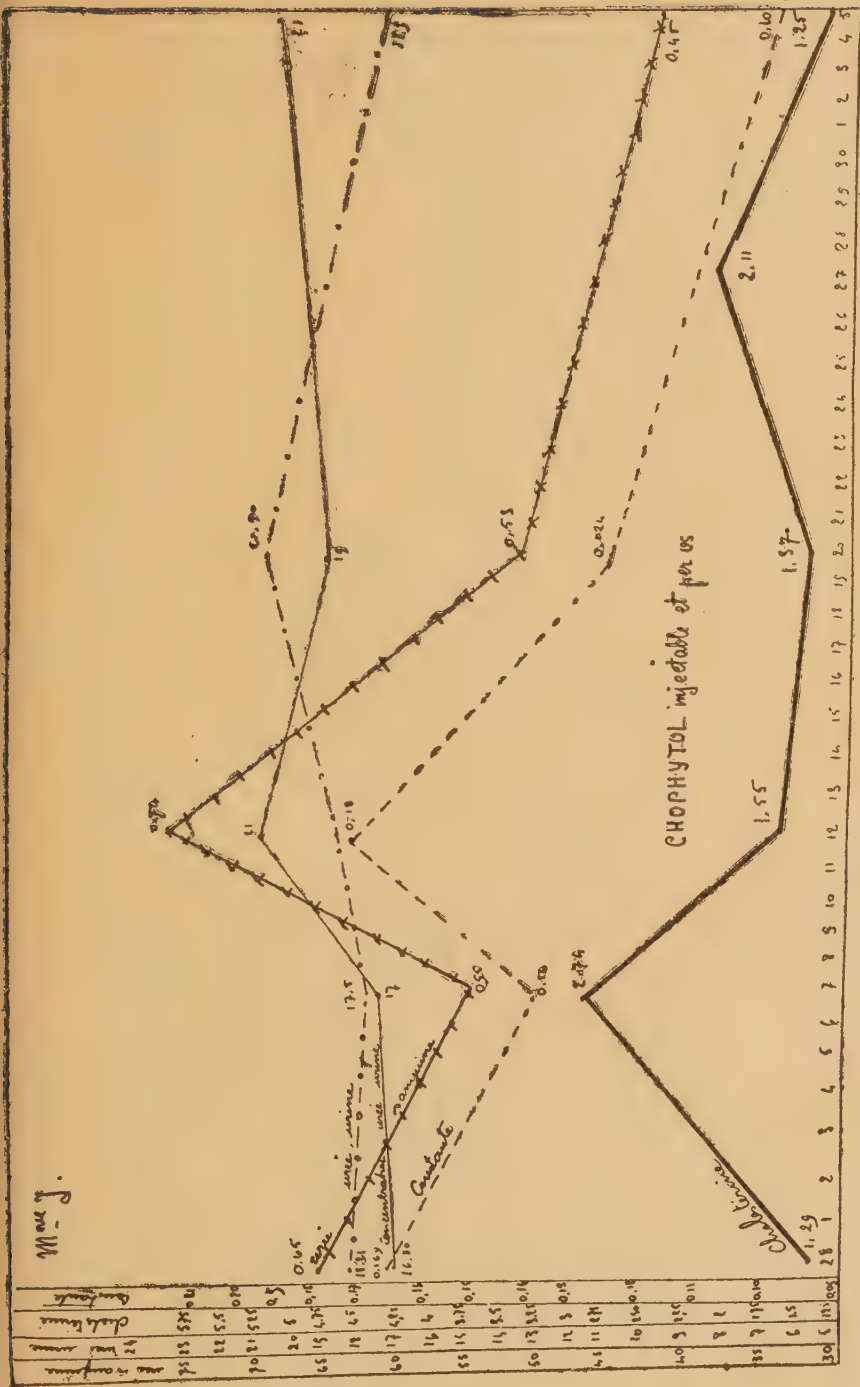
Cette décharge cholestérinique constante dans toutes les cures par le *Chophytol injectable*, n'a pas été sans frapper les premiers expérimentateurs. L'amélioration indiscutable, l'absence de toute rétention biliaire au moment du maximum de la cholestérinémie, incitaient fortement à interpréter ces taux élevés comme des décharges bienfaisantes. Les phénomènes cliniques observés que l'on a trouvés au chapitre des observations viennent bien mettre en évidence que ces hypercholestérinémies proviennent d'une combustion plus poussée des graisses, d'une part, et, d'autre part, de la dissolution dans le sérum de précipitations cholestériniques tissulaire et vasculaire.

Cette explication n'aurait pas manqué d'être critiquée si elle n'était étayée par les renseignements que donne la mesure du pouvoir cholestérolytique. TIXIER, ECK et DESBORDES ont étudié la marche du pouvoir cholestérolytique sur seize vieillards soumis en même temps à une cure par le *Cynara*. Nous extrayons d'ailleurs les lignes suivantes de leur communication du 18 octobre 1934, la *Société de Thérapeutique* :

Nous avons pu effectuer ces derniers temps nos essais thérapeutiques dans des conditions vraiment expérimentales : en effet, nous nous sommes adressés à une communauté de sujets âgés de 60 à 75 ans, soumis à la même vie, au même régime, suivant leur traitement dans les mêmes conditions. Surtout il nous a été possible de pratiquer des examens de sang en série qui nous ont éclairés, non seulement sur le mode d'action du produit employé, mais aussi sur le métabolisme même de la Cholestérine.

Deux cas d'ailleurs sont à distinguer : les sujets à très forte hypercholestérinémie voient rapidement baisser le taux de leur Cholestérine en même temps qu'augmente le pouvoir cholestérolytique. La moyenne de 3 cas, qui était de 5 gr. 23 avant, tombe à 2 gr. 77 après 8 jours de traitement. Le sérum de ces 3 malades, qui avait tendance à précipiter 51 % de sa teneur en Cholestérine, n'en précipite plus que 9 % le 8^e jour.

Beaucoup plus intéressants à notre avis sont encore les résultats obtenus dans les hypercholestérinémies modérément élevées (au-des-



MADAME J., 71 ans. — Vertiges. Dyspnée. Tension 25/20. Constante d'Ambar 0,17. Albuminurie.

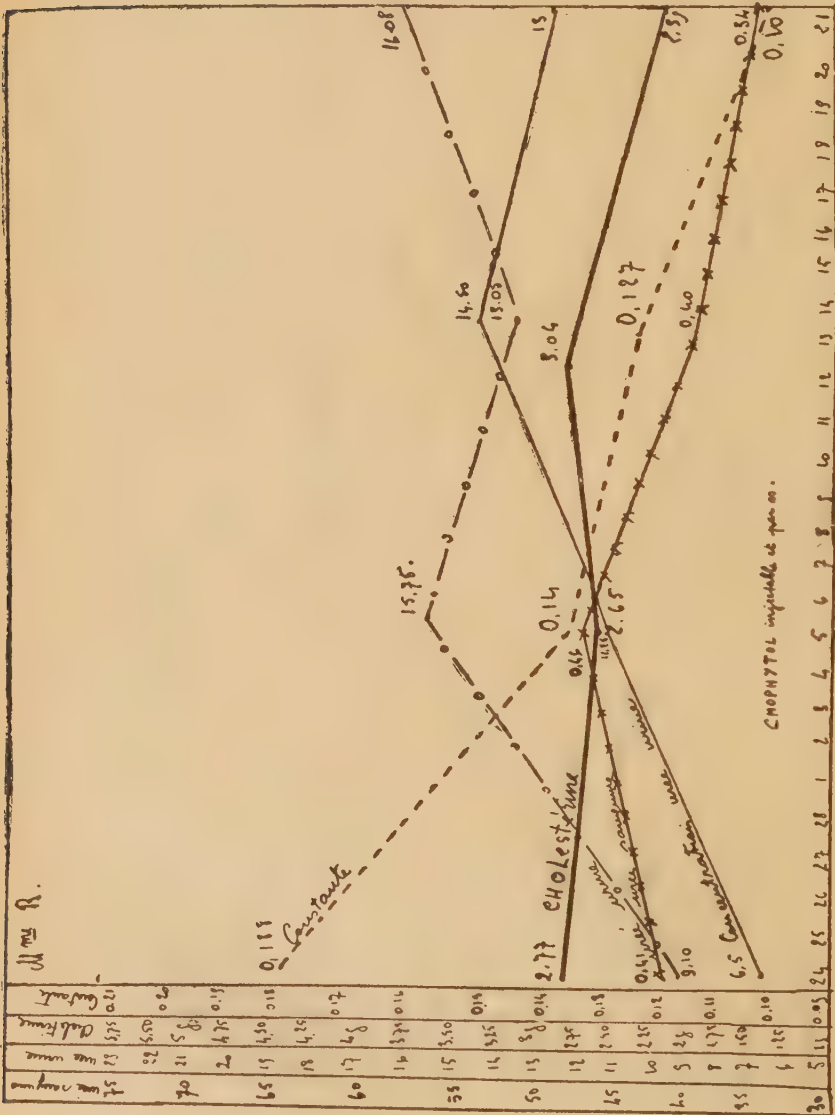
—X—X— Urée sanguine.
 O—O—O— Urée urine.
 ————— Cholestérine.
 ————— Constante.
 ————— Concentration urée urine.

sous de 3 gr.) ou même normales, mais chez les sujets cliniquement surchargés de Cholestérine.

C'est dans ces cas que l'on assiste à un véritable cycle de la Cholestérine qui est étroitement lié aux variations du pouvoir cholestérolitique du sérum.

La moyenne globale des 16 cas soumis en même temps à l'extrait de *Cynara* nous donne :

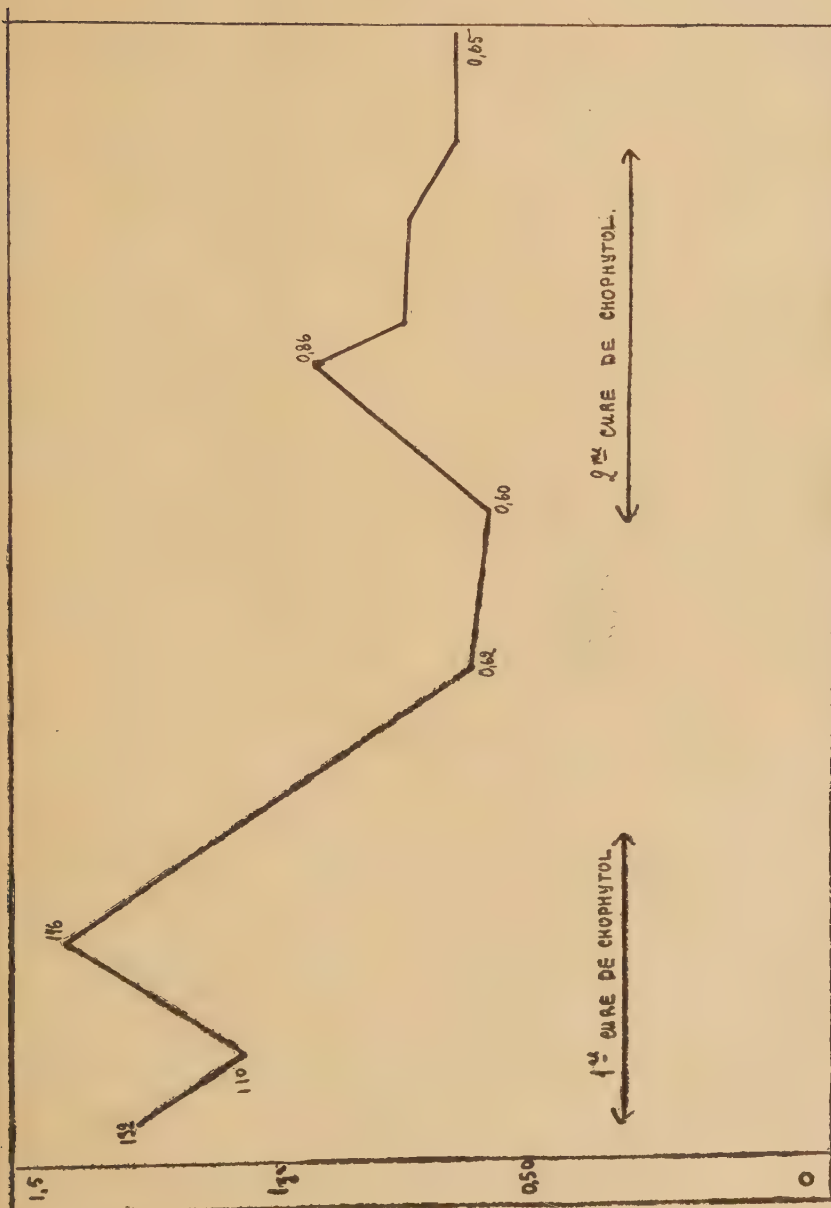
PLANCHE XVI



MADAME R., 70 ans. — Polysclérose. Hémorragies rétinariennes graves. Constante d'Ambard 0,19.

- - - - - Constante.
 O—O—O— Urée urinaire.
 —X—X— Urée sanguine.
 ———— Concentration urinaire.

PLANCHE XVII



MADAME G... — Courbe d'urée sanguine chez une malade dont la concentration ne pouvait pas dépasser 7 gr. pour 1.000 dans l'urine. Toute augmentation de l'uréeogénèse a sa répercussion dans le sérum. A noter que les signes de toxémie disparaissent dès la période d'augmentation du taux de l'urée dans le sang.

Chophytol cristallisé injectable. Tous les jours 5 cc puis 10 cc intraveineux.

- 2 gr. 23 comme Cholestérinémie initiale,
- 2 gr. 69 comme Cholestérine en cours de traitement,
- 2 gr. 04 comme Cholestérine après traitement.

Initialement le pouvoir cholestérolytique était négatif, 22 % de la Cholestérine précipitait. Après les premières injections le pouvoir devient positif, le sérum peut dissoudre un surcroît de Cholestérine (13 % en plus de son taux en moyenne).

Les auteurs font suivre ces lignes des trois constatations suivantes :

L'augmentation du pouvoir cholestérolytique a toujours précédé la décharge.

Les hypercholestérinémies en cours de traitement se différencient des hypercholestérinémies pathologiques en ce sens que, contrairement à la plupart de celles-ci, elles n'ont pas de tendance précipitante : 1: sérum est à saturation vraie et non à sursaturation .

Enfin, à l'issue du traitement le pouvoir cholestérolytique reste positif tandis que la cholestérinémie redescend à la normale.

Il n'y a pas de meilleure explication du cycle de la Cholestérine que la lecture des courbes ci-jointes, qui montrent combien il est utile de suivre la marche du pouvoir cholestérolytique parallèlement au taux de la Cholestérine (planche n° 18-19-20-21).

B. — VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE DES CHIFFRES D'URÉE ET DE CHOLESTÉRINE DANS LE SÉRUM SANGUIN

La Cynarathérapie nous a montré la prudence avec laquelle il fallait interpréter chez un malade les chiffres d'urée et de Cholestérine. TIXIER et ECK ont insisté, dans leur communication à la *Société Médicale des Hôpitaux*, sur la valeur relative des chiffres d'urée et de cholestérine et sur la notion capitale de la rétention tissulaire dont nous avons donné plus haut les preuves expérimentales.

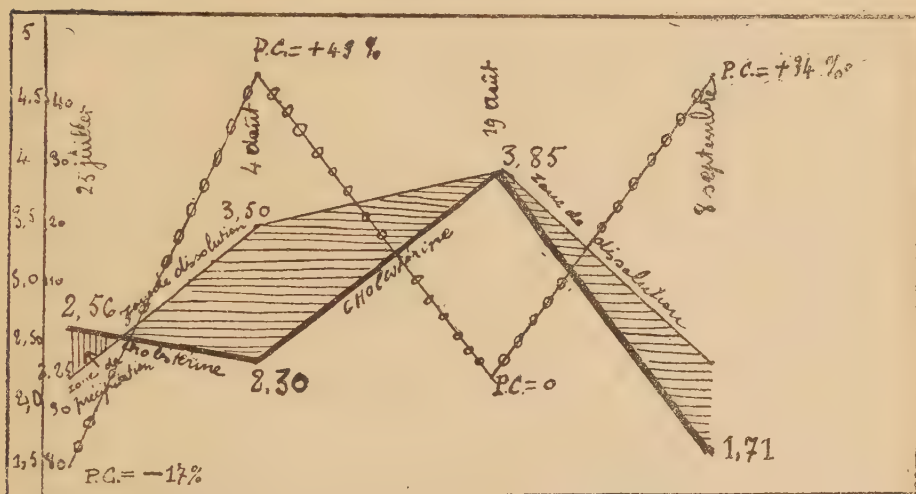
Les résultats que permet d'obtenir le traitement par le *Cynara* sont venus appuyer grandement ce point de vue.

Valeur du taux d'urée sanguine.

WIDAL a été dépassé par la génération médicale actuelle qui a une tendance nettement exagérée à attribuer une valeur considérable au chiffre d'urée sanguine quel qu'il soit.

Pourtant le Maître a insisté sur ce fait que la valeur pronostique du chiffre d'urée sanguine n'était absolue qu'au-dessus d'un gramme. Au-dessous d'un gramme, c'est la constante d'Ambard qui doit régler le pronostic; nos observations personnelles, celles qui nous ont été communiquées par M. Tixier, viennent bien à l'appui de cette opinion; c'est bien souvent que l'on voit des sujets à chiffre d'urée à peine supérieur à la normale présenter les signes toxiques attribués habituellement à l'urémie. La méconnaissance de la possibilité d'une intoxication azotée profonde, malgré un chiffre d'urée subnormale, risque de conduire à de regrettables erreurs.

PLANCHE XVIII



Pouvoir cholestérolitique négatif (= P.C. négatif —).

Pouvoir cholestérolitique positif (= P.C. positif +).

Cholestérine (dosage initial).

— Cholestérine (dosage secondaire permettant le calcul du P.C.).

-o-o-o P.C. = Pouvoir cholestérolitique.

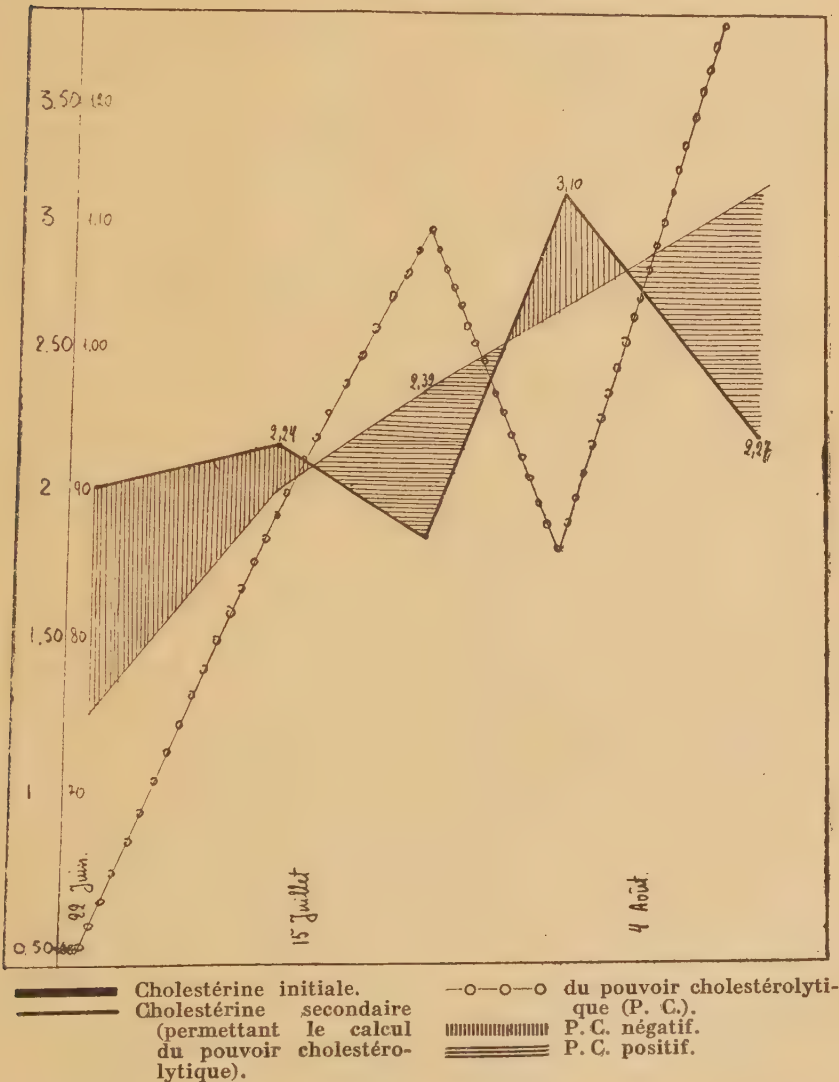
Pl. 18. — Exemple de courbe isolée de polysclérose soumise au Cynara.

Au départ, le pouvoir cholestérolitique est négatif (-17 %). Sous l'action du Cynara, il devient positif (+49 %) et reste encore positif (+34 %) après le traitement et le retour à une cholestérolémie normale. A noter le maximum de la courbe au cours de la mobilisation cholestérinique, correspondant à la saturation du sérum (P.C.=0).

Nous n'en voulons pour preuve que ce malade à qui une autorité médicale avait permis le régime le plus large sur la foi d'une azotémie normale. Dès la reprise de l'alimentation richement azotée, se produisirent les accidents les plus graves

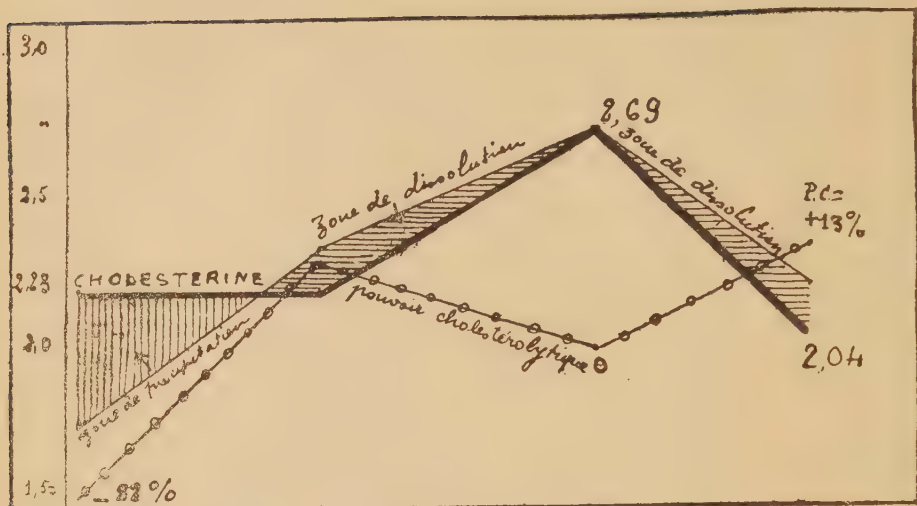
a pu mettre en évidence une rétention azotée latente et y palier en favorisant l'uréfication et l'élimination; c'est pourquoi, si l'on veut suivre scientifiquement une cure par le *Cynara*, on ne peut le faire qu'en observant la constante d'Ambard beaucoup plus que le chiffre d'urée sanguine. L'urée san-

PLANCHE XX



LALLEMANT : 2^e CURE

Remarquer la progression continue du pouvoir cholestérolitique s'opposant aux variations de la courbe du Cholesterol.



Pouvoir cholestérolitique négatif (P.C. négatif —).

Pouvoir cholestérolitique positif (P.C. positif +).

Cholestérine (dosage initial).

— Cholestérine (dosage secondaire permettant le calcul du P.C.).

-o-o-o P.C. = Pouvoir cholestérolitique.

Pl. 21. — Courbe moyenne établie sur seize cas d'athéromateux et de polyscléreux à cholestérinémie entre 1 gr. 50 et 3 gr. 30 et traités par le Cynara.

Au départ, le pouvoir cholestérolitique est négatif. Sous l'action du Cynara, il devient positif et reste encore positif après traitement et retour à une cholestérolémie normale. A noter le maximum de la courbe au cours de la mobilisation cholestérinique, correspondant à la saturation du sérum (P.C.=0).

guine peut rester sensiblement invariable, mais l'amélioration régulière, souvent inespérée, de la constante d'Ambard, viendra, non seulement montrer les possibilités rénales, mais en core attester l'activité de la fonction uréologique du Foie.

Au-dessus de 1 gramme d'urée dans le sang, Widai avait établi ces lois rigoureuses dans les cas de néphrites chroniques; il faut bien dire que la médication cynarique reste le plus souvent inactive dans les grosses azotémies progressives terminales, dans lesquelles les glomérules, définitivement touchés, peuvent récupérer leur activité fonctionnelle. Si le *Cynara* ne peut créer de nouveaux gloméruleux, il permettra au maximum l'utilisation du parenchyme rénal restant et pourra, sinon éviter, du moins retarder l'azotémie terminale.

Le *Cynara* est le spécifique des azotémies d'alarme lorsque le Rein est encore capable d'un effort; c'est aussi le spécifique

des altérations aiguës lorsqu'il faut soutenir et protéger les cellules hépatiques et rénales pendant le temps offensif d'une infection ou d'une intoxication.

Si les taux d'urée usuelle (inférieurs à 1 gramme) sont d'interprétation difficile et souvent erronée, que ne peut-on dire des chiffres de Cholestérine?

Valeur du taux de la Cholestérine sanguine.

L. TIXIER et Marcel ECK, dans le rapport à la *Société Thérapeutique* du 18 octobre 1934, ont insisté sur ce point.

Devant la grande variabilité des taux de Cholestérine chez des malades présentant les mêmes phénomènes cliniques, devant la fréquence de taux normaux chez des sujets indiscutablement surchargés de Cholestérol les auteurs ont cherché quel était le test le plus en accord avec la clinique. C'est au pouvoir cholestérololytique de LOEPER qu'ils ont eu recours. Nous donnons ici le tableau publié à la *Société de Biologie* par ECK et DESBORDES, car il montre bien la valeur de cet examen.

Nom	Cholestérolémie	Pouvoir cholestérololytique p. 100	Diagnostic
J...	1,23	+ 20	Dissociation auriculo-ventriculaire.
B...	1,44	+ 15	Asystolie.
Bo...	2,03	+ 11	Hémiplégie.
He...	1,82	+ 4	Prostatique.
V...	3,25	0	Pléthorique.
B...	1,50	0	Hypertension.
G...	2,14	0	Néphrite chronique.
G...	3,93	— 1	Pléthorique.
R...	2,82	— 4	Rétinite brightique.
T...	3	— 8	Prurit sénile.
R...	2,26	— 8	Hémiplégie.
S...	3,50	— 12	Hypertension, diabète.
P...	1,71	— 12	Diabète.
D...	2,05	— 13	Hypertension.

F...	2,86	— 15	Pléthorique.
A...	2,56	— 17	Hypertension, cataracte.
Br...	1,50	— 20	Artérite.
Del...	2,72	25	Emphysème.
Ur...	1,92	— 30	Artérite.
D...	1,71	— 37	Hypertension.
L...	2,03	— 56	Néphrite chronique.
F...	5,75	— 37	Rhumatisme chronique, diabète.
R...	5	— 48	Pléthore.
M...	4,95	— 48	Diabète, hypertension.
N...	1,50	— 58	Polysclérose.

C'est en se fondant sur l'existence des signes cliniques ou radiologiques de précipitation cholestérinique tissulaire, c'est en se fondant sur la valeur du pouvoir cholestérolitique, que l'on pourra repérer les cas susceptibles de bénéficier du *Cynara*. Ce n'est pas en lisant un chiffre de Cholestérine avant et après la cure que l'on pourra suivre l'action thérapeutique, c'est en mesurant l'augmentation du pouvoir cholestérolitique. L'augmentation du pouvoir cholestérolitique n'est pas une « fantaisie du sérum » ; elle comporte comme corollaire la mobilisation des rétentions tissulaires.

C. — ESSAI DE SYNTHÈSE DES ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DU CYNARA.

Si l'on dresse le tableau schématique des syndromes dans lesquels agit la Cynarathérapie, on peut en distinguer trois grands :

- 1° Les manifestations de l'*insuffisance hépatique* ;
- 2° Les troubles dus à l'*artério-sclérose* ;
- 3° Les manifestations de l'*impermeabilité rénale*.

Deux grands organes sembleraient donc particulièrement sensibles à l'action du *Cynara* : le Foie et le Rein.

Une telle distinction ne peut avoir, à la vérité, que la valeur d'un schéma dont le mérite est d'aider à la clarté de l'exposé.

Nous avons vu combien il est malaisé de dissocier l'action du *Cynara* sur ces deux organes qui tous deux interviennent dans le métabolisme de l'eau et de l'urée que la cynarathérapie modifie certainement. D'ailleurs, ce que nous savons des

complexes albumino-lipidiques, ce que nous savons du rôle des protéides et des lipides dans les rétentions aqueuses nous incite à penser que le *Cynara* a réellement une unité d'action à laquelle nous essaierons de donner une explication rationnelle.

LA CHOLÉRÈSE. — Depuis les travaux de CHABROL et de ses collaborateurs, depuis les expériences de LOEPER et ses élèves, on sait que le *Cynara* agit directement sur la cellule hépatique, en augmentant considérablement la sécrétion biliaire. La Cholérèse peut quadrupler sous l'influence d'une injection intraveineuse de *Cynara*.

Aussi, il est rationnel de rattacher au pouvoir cholérétique de ce produit son efficacité dans les congestions passives ou actives du foie, dans tous les processus mécaniques ou infectieux qui, en altérant la fonction biliaire, apportent une entrave à sa fonction anti-toxique.

LA DIURÈSE. — L'oligurie, au même titre qu'un bon nombre de troubles fonctionnels digestifs et généraux, est un bon signe d'insuffisance hépatique, surtout quand elle s'accompagne d'opsiurie, d'anisurie et d'urobilinurie. Or, une des premières manifestations de la cure de *Cynara* est l'augmentation de la diurèse qui précède en général l'amélioration des autres symptômes.

Chez les malades jeunes dont l'appareil rénal est parfaitement perméable alors que la polyurie se déclenche en même temps que la régression des signes d'insuffisance hépatique, ne doit-on pas considérer ce phénomène comme relevant essentiellement d'un meilleur fonctionnement du foie.

S'il est peut-être osé d'expliquer, par sa seule action sur le foie, les propriétés diurétiques du *Cynara*, il faut savoir que l'hyper-production d'urée due à une désintégration plus active et plus poussée des matières protéiques n'est pas sans intervenir dans la diurèse chophytolique dont nous avons montré la réalité chez l'animal.

LES LIPIDES. LES PRÉCIPITATIONS TISSULAIRES. — Il semble que c'est aussi dans ce phénomène que l'on doive chercher l'heu-

reuse influence du *Cynara* sur le métabolisme des lipides. Nous avons signalé, dans un précédent chapitre, comment, chez le lapin, la cynarathérapie permet une meilleure utilisation des graisses d'origine exogène ou endogène. Nous avons montré la remarquable action de cette médication sur le pouvoir cholestérolytique des sérums à tendance précipitante. Nous avons enfin souligné comme il convenait l'important corollaire de ce phénomène : la régression des manifestations liées à la surcharge cholestérinique des tissus, de même que celle des précipitations calcaires ou athéromateuses dont les dépôts de Cholestérine sont les supports anatomiques.

Si l'on admet que l'excitation de la cellule hépatique permet une combustion plus rapide et plus complète des apports exagérés de graisse, peut-on y trouver l'explication du changement de signe du pouvoir cholestérolytique négatif (par conséquent pathologique) du sérum des artério-scléreux ?

C'est là une question extrêmement délicate et à laquelle, avec nos moyens d'investigation biologique actuels, nous ne pouvons répondre avec certitude.

Il est, de toute manière, fort intéressant de signaler que l'heureuse modification du pouvoir dissolvant du sérum accompagne régulièrement les indices et les témoins d'une amélioration fonctionnelle du Foie.

Ne pourrait-on pas rattacher cette transformation du pouvoir cholestérolytique à une modification de l'équilibre acide-base du sérum provoquée par le *Cynara* ? C'est là encore une hypothèse qui demanderait à être vérifiée en ne perdant pas de vue que cet équilibre acide-base du sérum est lui-même intimement lié au fonctionnement hépatique.

LE REIN. L'URÉE. — Les publications des premières observations concernant la Cynarathérapie mentionnaient déjà son efficacité dans les syndromes azotémiques. Le phénomène a été observé de près et nous avons déjà fait la relation de nos investigations à cet égard chez l'animal en expérience et chez l'homme.

Il est utile, pour mieux situer la question, de considérer séparément les deux grands types d'azotémie :

- Les azotémies extra-rénales ;
- Les azotémies liées à l'imperméabilité rénale.

AZOTÉMIES EXTRA-RÉNALES. — Elles relèvent de causes diverses, parmi lesquelles l'insuffisance hépatique est certainement la plus importante. L'hypofonctionnement du Foie aboutit à une désintégration incomplète des molécules azotés; en un mot, la fonction uréogénique du Foie se révèle dans ces cas insuffisante. Il est permis de penser que la Cynarathérapie agit sur ces azotémies en tant que stimulant direct de la cellule hépatique, dont il améliore la fonction uréogénique comme il déclenche ou augmente la sécrétion biliaire.

AZOTÉMIES RÉNALES. — Mais il est toute une série de cas dans lesquels l'azotémie, traduisant au même titre que la baisse du pouvoir concentrateur du rein et l'élévation de la constante d'Ambard, un vice de la perméabilité rénale, a été largement améliorée par la Cynarathérapie.

Nous avons été amenés, par la constatation fréquente de ces cas, à nous demander si le *Cynara* n'agit pas aussi sur l'épithélium rénal. L'hypothèse se montre d'autant plus séduisante que militent en sa faveur des arguments solides. Les observations que nous avons relatées précédemment sont extrêmement évocatrices à cet égard : la baisse de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard de plusieurs points, l'augmentation du pouvoir concentrateur du Rein sous l'influence du *Cynara* peuvent être interprétés comme la signature d'une intervention directe de ce produit sur l'épithélium rénal. A l'appui de cette hypothèse, nous évoquons, comme l'a bien montré LÉON TIXIER dans son bel article de la *Revue Médicale Française* de mai 1935, les observations où la Cynarathérapie a vaincu en quelques heures des anuries toxiques et infectieuses en déclenchant une débâcle polyurique, avec reprise quasi intégrale du pouvoir concentrateur du Rein.

Mais on peut soulever pour éclairer l'amélioration fonctionnelle des Reins si nette chez les artério-scléreux soumis à la cure de *Cynara*, une hypothèse différente. On peut supposer qu'au même titre que la circulation périphérique et la circulation encéphalique, la circulation rénale des artério-scléreux soit entravée par les dépôts athéromateux sur les vaisseaux rénaux. La résorption des infiltrations athéromateuses sous l'action du *Cynara* conditionne une meilleure circulation et réalise un véritable nettoyage du filtre rénal dont

la perméabilité est de ce fait accrue, expliquant ainsi la chute de constantes d'Ambard élevées, l'augmentation du taux de la concentration maxima. Peut-être même certaines débâcles polyuriques se rattachent-elles à ces phénomènes.

Ainsi donc en admettant cette dernière conception de l'amélioration fonctionnelle du rein par le *Cynara*, on aboutit à donner à toutes les manifestations de la Cynarathérapie une genèse univoque, qui est la plus vraisemblable parmi toutes les suppositions, hypothèses et conjectures qu'inspire le polymorphisme apparent des indications de cette médication de toute première actualité.

CONCLUSIONS

1° Les propriétés curatrices de la feuille d'artichaut, en particulier dans les cas d'ictères, étaient bien connues des empiriques des siècles passés; mais il y a seulement quelques années que l'on s'est appliqué à extraire des feuilles de *Cynara-Scolymus* son principe actif, à en étudier la nature et les propriétés pharmacodynamiques, à expérimenter son action sur les animaux (lapins et chiens), à l'appliquer à la Clinique d'une façon rationnelle.

2° Le principe actif de l'artichaut isolé d'abord sous forme d'un extrait hydro-alcoolique paraît être, non pas comme on l'a cru longtemps, un glucoside oxyanthraquinonique, la *Cynarine*, mais un complexe de sels organiques de potassium, de calcium, de magnésium et de sodium.

C'est à ces sels organiques de potassium et de magnésium qu'il faudrait attribuer les propriétés cholagogues et diurétiques de l'artichaut. Ce principe actif a pu être isolé sous forme de cristaux incolores et polymorphes. Leur solubilité dans l'eau en a permis l'emploi sous une forme injectable particulièrement active. Cette forme n'est nullement toxique. Elle est parfaitement tolérée. Les injections en sont indolores et n'ont jamais donné d'accident ni d'incident.

3° Les recherches expérimentales poursuivies sur le lapin ont montré :

A) Que le principe actif cristallisé injectable faisait augmenter en même temps la diurèse et la concentration de l'urée dans l'urine, ce qui augmente l'élimination uréique urinaire. Cette action se fait sentir non seulement sur l'animal sain, mais sur les animaux pathologiques (néphrites expérimentales) et cette augmentation du pouvoir concentrateur du Rein sous l'effet du *Cynara* vient affirmer de façon indiscutable l'action de ce médicament sur l'épithélium rénal.

B) Que le *Cynara* exalte la fonction uréogénique du Foie et que l'uréogénèse provoquée par le *Cynara* s'effectue essen-

tiellement aux dépens des déchets azotés peu solubles amassés dans les tissus.

C) Que l'extrait de feuilles d'artichaut sous sa forme injectable agit également sur le métabolisme des lipides, en particulier sur le métabolisme de la cholestérine :

— La stimulation hépatique par le *Cynara* s'oppose à la surcharge graisseuse en accélérant la combustion des graisses aux dépens d'une hypercholestérimie;

— Les injections répétées de *Cynara* entraînent l'augmentation du pouvoir dissolvant du sérum vis-à-vis du *Cholestérol*; elles évitent les précipitations tissulaires et favorisent la redissolution des surcharges cholestérimiques.

4° Les faits observés en clinique confirment et précisent cette double action du *Cynara* sur le métabolisme des lipides et des protéides :

A) Il y a chez l'homme comme chez l'animal augmentation de la diurèse, augmentation de la concentration uréique urinaire et, de ce fait, accroissement considérable de l'élimination de l'urée par les urines, qui finit par se traduire par une chute de l'urée sanguine et par une amélioration des signes cliniques placés sous sa dépendance.

B) Il y a aussi augmentation du pouvoir cholestérolitique du sérum sanguin qui se traduit après une hypercholestérimie passagère, par une chute du taux du cholestérol des tissus et du sang, amenant une amélioration des phénomènes cliniques en rapport avec l'imprégnation des tissus, plus particulièrement des parois artérielles, par la cholestérine.

C) De telle sorte qu'au total, la Cynarathérapie paraît indiquée :

Chez l'adulte :

Dans toutes les formes d'insuffisance hépato-rénale,

Dans les néphrites chroniques, avant tout dans les syndromes urémigène et hypertensif, mais aussi dans le syndrome albumineux et dans le syndrome oedémateux;

Dans tous les cas d'artério-sclérose et d'athérome;

Dans les néphrites aiguës;

Dans les insuffisances cardio-rénales;

Chez d'enfant : toutes les fois qu'il est nécessaire de stimuler les fonctions hépato-rénales.

5° L'étude de l'action du *Cynara* est intéressante en outre par plusieurs points :

Il existe de façon évidente et indiscutable un parallélisme entre les faits expérimentaux et les faits cliniques ;

Elle montre avec quelle prudence il faut attribuer aux chiffres d'urée et de cholestérine dans le sérum sanguin une valeur sémiologique fixe et déterminée ; ce qui importe, en particulier pour les taux relativement bas, ce n'est pas le chiffre de l'urée sanguine, c'est la constante d'AMBARD, car, à côté de l'urée du sang, il peut exister une rétention azotée tissulaire, rétention latente, que le *Cynara* mettra bien en évidence en même temps qu'il la fera disparaître.

Ce qui est vrai pour l'urée l'est plus encore pour la cholestérine, d'où l'importance de premier plan que tend à prendre dans l'étude de ce corps en pathologie humaine la recherche du pouvoir cholestérolitique.

Elle permet, concernant ce métabolisme des protéïdes et des lipides, de soulever un certain nombre de problèmes sur l'action respective du Foie, des Reins et des Tissus.

Peut-être permettra-t-elle, dans un avenir très proche, de préciser d'une façon définitive les rapports qui peuvent exister entre le métabolisme de l'azote et le métabolisme de la cholestérine.

Vu : *Le Président de Thèse,*
Signé : PAUL CARNOT.

Vu : *Le Doyen,*
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Signé : CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARGAUD et SOULA. — *La Pratique Médicale Française*, 1926.
- BAUHIN (Gaspard). — *Histoire des Plantes de l'Europe*, 1871.
- D. BEGGI et L. DETTORI. — Action diurétique de *Cynara-Scolymus*; étude expérimentale. *Il Policlinico* (Sez, prat.) 41. — 489. — 490. — 2 avril 34.
- J. BREL. — *Bulletin de Biologie Clinique de Bordeaux*, avril 1928.
— *Bulletin Société Thérapeutique*, séance du 12 juin 1929.
— La feuille d'artichaut et le foie; son action cholalogue et diurétique. *Le Courrier Médical*, mars 1930.
— L'artichaut, *Cynara Scolymus*. A. Legrand, éditeur, 1930.
- CHABROL, CHARONNAT, MAXIMIN et WAITZ. — Action cholérétique du *Cynara Scolymus*. *C. R. Soc. biologie*, 5 décembre 1931.
- CHABROL, CHARONNAT, MAXIMIN, WAITZ et PORIN. — L'action cholérétique des composées. *C. R. Société de Biologie*, 5 décembre 1935.
- CHABROL et MARCEL CACHIN. — L'émoncooires hépatiques de la Cholestérine; *Société de Thérapeutique*, 18 octobre 1934.
- CHABROL. — *S. M. H.*, Paris, 28 juillet 1924.
- CHABROL et CHARONNAT. — Les Agents thérapeutiques de la Sécrétion biliaire. *Annales de Médecine*, t. 37, N° 1, janvier 1935.
- CHIRAY. — *S. M. H.*, Paris, 8 juillet 1924.
- CHAUFFARD, GUY LAROCHE et GRIGAULT. — *C. R. Société Biologie*, 1911, t. 70, page 108.
- ECK (Marcel) et DESBORDES (Jean). — *C. R. Biologie*, 27 octobre 1934; 10 novembre 1934; 17 novembre 1934.
- ECK (Marcel) et DESBORDES (Jean). — *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, N° 2, février 1935.
- G. EDGARD-ROSA. — *La Nature*, 1^{er} novembre 1927.
— D'un principe cristallisé du *Cynara scolymus*. *Gazette des Hôpitaux*, 14 mars 1934.
— Sur la localisation et la nature du principe actif du *Cynara Scolymus*. *Les Nouvelles Thérapeutiques*, 1^{er} février 1932.
— *Les Echos de la Médecine*, mars 1932.
— Un Nouveau Test en Chimie biologique : le Pouvoir cholestérolitique. *Les Echos de la Médecine*, 15 avril 1935.
- P. FRUICHTIER. — Principales notions actuelles sur le Cholestérol, le *Répertoire Médical Pratique*, N° 104, avril 1935.
- G. P. GONALONS. — *Prensa Médica Argentina* 20 : 1836-1838; 26 septembre 1934.
- GRIGAULT. — Thèse de Paris, 1913.
- GUIBOURG. — *Histoire naturelle des drogues simples*.
- GUITTEAU. — Rapport à l'Académie de Médecine de Poitiers, 1840.
- GEORGE. — *Le Concours Médical*, N° 10, 10 mars 1935.

- LAROCHE (Guy) et GRIGAUT. — La Cholesterolémie. *Journ. Méd. Franc.*, N° 2, février 1935.
- LECLERC (Henri). — La feuille d'Artichaut dans le Traitement des Maladies du Foie. *Presse Médicale*, 6 décembre 1928.
- Les Légumes de France. Masson, 1929.
- LEMAIRE. — Thèse de Paris, 1928.
- LEVY-DARRAS. — Traitement des petites Azotémies par le *Cynara*. Soc. de Méd. de Paris, 8 mars 1935.
- LIAN et FACQUET. — *Le Concours Médical*, N° 7, 17 février 1935.
- LOEPER. — *C. R. de la Société de Biologie*, 1928, t. 98, p. 101.
- *Revue de Médecine*, février 1933.
- LOEPER, LEMAIRE et DANY. — La Méthode stalagmométrique dans l'Etude de certains Cholérétiques. *Progrès Médical*, 20-8-32.
- MONVILLE. — Thèse Paris, 1933.
- RAVINA (A.). — L'Action thérapeutique de la Feuille d'Artichaut et son principe cristallisé. *Presse Médicale*, an XLII, 65, 12-8-34, p. 1.299.
- DE SEZE (Stanislas). — *Progrès Médical*, N° 48, 28-11-34, p. 1.919.
- SOULA. — *Journal Médical Français*, N° 2, février 1935.
- TIXIER, ECK et Mlle CHRISTOPHE. — Heureuse influence de la Feuille d'Artichaut sur le taux de la Cholestérine et de l'urée sanguine. *Société de Thérapeutique Paris*, séance du 5 avril 1933, et *Revue de Pathologie comparée*, 33, 1.132-1.136, Septembre 1933.
- TIXIER, DE SEZE et M. ECK. — *Société de Thérapeutique*, séance du 14 mars 1934.
- TIXIER et ECK. — S.M.H.P., séance du 19 juin 1934.
- Traitement de l'Hypercholestérolémie. *Société de Thérapeutique*, 18 octobre 1934.
- *Journal Médical Français*, N° 2, février 1935.
- TIXIER. — L'emploi du *Cynara* en Médecine infantile, *Revue Médicale Française*, N° 5, mai 1935.
- TREMOLIERES, THIERY et FAUCHET. — *Revue de Médecine*, octobre 1933.

